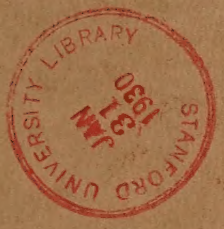
OVER EXPERIMENTEELE DIFFUSE GLOMERULO-NEPHRITIS



J. G. G. BORST

Amsterdam

OVER EXPERIMENTEELE DIFFUSE GLOMERULO-NEPHRITIS

STELLINGEN

I

De acute atelectase van een groot gedeelte van het longweefsel is geen zeldzame ziekte.

II

Het is wenschelijk, om bij vermoeden op verhoogden intracranieelen druk, de bloedsdruk in de arteria centralis retinae te bepalen.

III

De behandeling van de zwangerschapsnephrose met groote hoeveelheden melk is niet aan te bevelen.

IV

De beste behandelingswijze voor spondylolisthesis is de autogene beentransplantatie volgens ALBEE.

V

Empyema thoracis bij kinderen behandele men door, zoo noodig herhaalde, aspiratie.

VI

Haematologisch is de mensch in menig opzicht verder ontwikkeld dan de „gewone" zoogdieren, en met deze verder ontwikkeld dan de lagere vertebraten.

VII

Het voorkomen van diffuse glomerulo-nephritis bij onze huisdieren mag als vaststaande aangenomen worden.

VIII

De beschrijving van den bouw van den glomerulus, zooals deze in de gebruikelijke hand- en leerboeken over ontleedkunde en weefselleer gegeven wordt, is niet geheel juist.

OVER EXPERIMENTEELE DIFFUSE GLOMERULO-NEPHRITIS

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr. D. VAN EMBDEN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP VRIJDAG 4 OCTOBER 1929 TE $3^1/_2$ UUR, IN DE AULA DER UNIVERSITEIT, DOOR

JACOBUS GERARDUS GERBRANT BORST

GEBOREN TE LIENDEN

P. H. VERMEULEN — DE ACADEMISCHE BOEKHANDEL — AMSTERDAM

Aan de nagedachtenis van mijn vader.
Aan mijn moeder en mijn vrouw.

Hooggeleerde BOLK, U dank ik voor de gelegenheid, die gij mij gaaft, om in Uw laboratorium als assistent mijn kennis van de anatomie te verrijken.

My respectful thanks are due to Professor DUVAL for his kindness in supplying me with the cultures of streptococci, and for much valuable information.

Aan U, Hooggeleerde SCHORNAGEL, mijn oprechten dank voor het voor mij zoo belangrijke materiaal, dat gij mij ter bestudeering afstond. De vriendelijkheid, waarmee gij mij terecht hielp, toen ik Uw raad kwam inwinnen over vraagstukken op het gebied der veterinaire pathologie, stel ik op hoogen prijs.

U, Hooggeleerde ALDERSHOFF, ben ik zeer erkentelijk voor de bereidwilligheid, waarmee gij mij de streptococcenstammen verschafte, die ik voor mijn proeven noodig had.

Zeergeleerde TERWEN, U dank ik voor de vele hulp, die ik bij het bacteriologische gedeelte van mijn onderzoek mocht ondervinden. Nooit kostte het mij moeite om Uw belangstelling te winnen. Uw origineele indeeën brachten voor vele moeilijkheden oplossing.

Vele hulp mocht ik ondervinden van de adjunct-assistenten van het pathologisch-anatomisch laboratorium en van het laboratorium der interne kliniek. Aan allen mijn oprechten dank. Vooral Uw vriendelijke hulp, Mejuffrouw SCHMIDT, was voor mij van groote waarde. Uw technische vaardigheid wist de onheilen, die mijn onbedreven hand bij de bacteriologische proeven soms aanrichtte, in korten tijd te herstellen.

Ten slotte aan allen, die mij op eenigerlei wijze behulpzaam waren bij het vervaardigen van dit proefschrift, mijn hartelijken dank.

OVER EXPERIMENTEELE DIFFUSE GLOMERULO-NEPHRITIS.

Hoofdstuk I DE DIFFUSE GLOMERULO-NEPHRITIS VAN DEN MENSCH ALS UITGANGSPUNT VOOR DE BESTUDEERING VAN EXPERIMENTEELE NIERAANDOENINGEN. (LITERATUUROVERZICHT) 1

A. PATHOLOGISCHE ANATOMIE.

B. KLINIEK.

C. AETIOLOGIE EN PATHOGENESE.

Hoofdstuk II DE BOUW VAN DEN NORMALEN GLOMERULUS 32

A. LITERATUUROVERZICHT.

B. EIGEN ONDERZOEK.

Hoofdstuk III SPONTANE DIFFUSE GLOMERULO-NEPHRITIS BIJ DIEREN 47

A. LITERATUUROVERZICHT.

B. EIGEN ONDERZOEK.

1°. Histologisch onderzoek van 2 gevallen van diffuse glomerulo-nephritis bij honden.

2°. Klinisch en histologisch onderzoek van een geval van de zoogenaamde chronische interstitiëele nephritis bij den hond.

Hoofdstuk IV EXPERIMENTEELE NIERAANDOENINGEN. (LITERATUUROVERZICHT) . . . 58

A. NIERAFWIJKINGEN TEN GEVOLGE VAN HET TOEDIENEN VAN VERGIFTEN:

1° uraan.
2° chroom.
3° cantharidine.
4° arseen.
5° jodium.
6° urinezuur.
7° indol.
8° slangengif.

B. NIERAFWIJKINGEN DOOR OVERBELASTING VAN NORMAAL NIERWEEFSEL. (EXSTIRPATIE VAN MEER DAN DE HELFT VAN HET NIERWEEFSEL).
C. NIERAFWIJKINGEN DOOR ABNORMALE VOEDING.
D. NIERAFWIJKINGEN DOOR RÖNTGENBESTRALING.
E. NIERAFWIJKINGEN DOOR BACTERIËN OF DOOR BACTERIEPRODUCTEN.

Hoofdstuk V EIGEN ONDERZOEK OVER DE GEVOLGEN VAN ROODVONK-STREPTOCOCCEN-INJECTIES BIJ HONDEN EN KONIJNEN. 100

A. OVERZICHT VAN DE VERWEKTE AFWIJKINGEN; ONDERZOEK NAAR HET ONTSTAAN VAN IMMUNITEIT.
B. EXPERIMENTEELE DIFFUSE GLOMERULONEPHRITIS DOOR HERHAALDE INJECTIES MET ROODVONKSTREPTOCOCCEN BIJ 7 KONIJNEN EN 1 HOND.
C. HISTOLOGISCH ONDERZOEK VAN DE NIEREN DER PROEFDIEREN MET GLOMERULO-NEPHRITIS. GEDETAILLEERDE VERGELIJKING VAN HET MICROSCOPISCH BEELD VAN ZIEKE EN NORMALE GLOMERULI.
D. QUANTITATIEVE BEPALING VAN DE GLOMERULUSVERANDERINGEN.

Hoofdstuk VI WERKMETHODEN VOOR DE BESTUDEERING VAN DE EXPERIMENTEELE NEPHRITIS. (LITERATUUROVERZICHT EN VERMELDING VAN EIGEN ONDERZOEK). 177

A. PATHOLOGISCH-ANATOMISCH ONDERZOEK.
B. ONDERZOEK VAN URINE EN BLOED.
C. BLOEDSDRUKMETING BIJ KLEINE PROEFDIEREN.
1°. Literatuuroverzicht.
2°. Eigen onderzoek naar een methode van bloedsdrukmeting voor konijnen.

Hoofdstuk VII CONCLUSIES 205

HOOFDSTUK I.

DE DIFFUSE GLOMERULO-NEPHRITIS VAN DEN MENSCH, ALS UITGANGSPUNT VOOR DE BESTUDEERING VAN EXPERIMENTEELE NIERAANDOENINGEN. (LITERATUUROVERZICHT).

Bij de bestudeering van de omvangrijke literatuur over experimenteele nephritis wordt men herhaaldelijk getroffen door het groote verschil in waardeering van de bereikte resultaten.

Munk (41) schreef in 1925 in zijn leerboek (blz. 283):

„Eigene Erfahrung und das Studium zahlreicher Publikationen über experimentelle Nephritis berechtigen mich zu der Behauptung, dasz *eine der menschlichen Glomerulonephritis entsprechende Erkrankung* oder selbst auch nur die entsprechenden anatomischen Nierenveränderungen *experimentell bisher durch keines der zahlreichen angewandten chemischen oder bakteriellen Gifte erzeugt* werden kann".

Bij alle moderne nierpathologen vinden wij dit oordeel meer of minder scherp geformuleerd terug.

Hiertegenover staan een groot aantal onderzoekers, die meenen bij het proefdier een nephritisvorm verwekt te hebben, welke overeenkomt met de glomerulo-nephritis, zooals wij die uit de menschelijke pathologie kennen.

Dit verschil in opvatting is hoofdzakelijk te wijten aan de wijze, waarop men de diagnose glomerulo-nephritis stelt. Voor sommigen schijnt de aanwezigheid van bloed en eiwit in de urine reeds voldoende te zijn, om tot ziekteprocessen analoog aan de glomerulonephritis van den mensch te besluiten.

Wil men trachten de glomerulo-nephritis bij het proefdier op te wekken, dan is een nauwkeurig inzicht in dit ziekteproces bij den mensch een eerste vereischte.

A. Pathologische anatomie.

De hedendaagsche nierpathologie stelt zich op morphologisch

standpunt. De indeeling berust op histologische kenmerken. In de kliniek tracht men uit de ziekteverschijnselen de pathologisch-anatomische verandering van de nier af te leiden.

Soms is het niet moeilijk om op grond van klinische gegevens de juiste diagnose te stellen, doch de zekerheid ontbreekt, zoolang wij het zieke nierweefsel niet onder het microscoop hebben.

Het eerste nauwkeurige onderzoek over de pathologische anatomie van den glomerulus werd verricht door LANGHANS (30, 31 en 32). In twee publicaties, waarvan de eerste in 1879 en de tweede in 1885 in Virchows Archiv verscheen, vinden wij het uitvoerig verslag van de verkregen resultaten. De eerste gegevens kreeg hij uitsluitend door de bestudeering van pluis-praeparaten; later toen hij de insluiting in celloidine had leeren kennen, waren het vooral de uit zeer dunne coupes uitgevallen glomeruli, die hem in staat stelden zijn waarnemingen verder aan te vullen. In geen andere publicatie vindt men een zoo gedetailleerde beschrijving van den normalen bouw van den glomerulus en de veranderingen, die daarin bij de glomerulo-nephritis zijn waar te nemen.

Reeds in 1879 had LANGHANS de glomerulitis op juiste wijze gekarakteriseerd. Als voornaamste verandering beschrijft hij:

1. Verwijding der capillairen, die een troebel aspect verkregen hebben door vulling met een kernrijke plasmamassa.
2. Woekering en afstooting van glomerulus-epitheel.
3. Woekering en afstooting van kapsel-epitheel.

Een groot aantal onderzoekers, die zich na LANGHANS met dit onderwerp bezig hielden, hebben dit bevestigd. Een van de belangrijkste onder hen was LÖHLEIN (34), die in 1907 een overzicht gaf van de nephritisgevallen, die in het Leipziger instituut voor pathologische anatomie de voorafgaande jaren ter sectie gekomen waren.

Hij formuleert de morphologische veranderingen als volgt (blz. 16):

1. „Regelmäszig findet sich eine erhebliche Volumzunahme aller oder doch fast aller MALPIGHI'schen Knäuel, die wesentlich auf einer Verbreiterung und Verlängerung ihrer sämtlichen Schlingen beruht.

2. Es findet sich regelmäszig eine von der Norm erheblich abweichende Beschaffenheit des Inhalts der Schlingen, die entweder überhaupt keine oder nur äuszerst spärliche rote Blutkörperchen enthalten. Das stark erweiterte Lumen der Kapillaren enthält mehr oder weniger zahlreiche, aber immer gegen die Norm ganz erheblich vermehrte zellige Elemente.

Diese letzteren sind teils polynukleäre Leukocyten, teils Zellen von endothelialem Typus. Sie liegen in einem meist ziemlich zarten Netzwerk nicht ganz bestimmter, anscheinend protoplasmatischer Natur. Zuweilen finden sich auszerdem in den Schlingen mehr oder weniger beträchtliche Mengen von Fett oder fettähnlicher Substanz.

3. Es kommen regelmäszig — an Intensität sehr wechselnde — Veränderungen an dem Knäuelepithel vor, von einer geringen Schwellung bis zu deutlicher Proliferation und Desquamation.

4. Der grosze Kernreichtum der MALPIGHI'schen Körperchen, der für die akute Glomerulonephritis besonders charakteristisch ist, beruht danach in erster Linie und ganz vorwiegend auf Vermehrung der im Innern der Schlingen gelegenen zelligen Elemente.

5. Es finden sich beginnende degenerative Veränderungen am Epithel der gewundenen Kanälchen erster Ordnung. Im Lumen der Tubuli contorti zweiter Ordnung, seltener auch in den anderen Rindenkanälchen, finden sich, an Menge wechselnd, hyaline Zylinder, zuweilen — ebenfalls in sehr wechselnder Ausdehnung — Konglomerate von roten Blutkörperchen".

Evenals REICHEL zag LÖHLEIN een enkele maal in de eerste stadiën reeds hyaline thrombi in de glomerulus-capillairen.

In zijn samenvatting spreekt LÖHLEIN niet van de „Blähung" van de lussen, doch in de beschrijving van de gevallen vinden wij deze dikwijls vermeld. Onder andere zegt hij op blz. 7:

„Die Kapillarschlingen erscheinen vielfach wie gebläht, insofern als zwischen den zelligen Elementen, die sie enthalten, helle freie Räume von verschiedener Grösze bestehen".

In 1914 verscheen het boek van VOLHARD en FAHR (50), een uitvoerige studie, die het geheele gebied van de Morbus Brightii omvat; een werk ontstaan door nauwe samenwerking van patholoog-anatoom en clinicus.

FAHR, die de door LÖHLEIN aangegeven kenmerken geheel bevestigt, schrijft (blz. 29): „Für das wichtigste Charakteristikum der akuten Glomerulonephritis halten wir die Verlängerung und Verbreiterung der Schlingen, die Blähung der Schlingen und vor allem die Vermehrung der zelligen Elemente an den Glomerulis".

In tegenstelling met LÖHLEIN legt FAHR er den nadruk op, dat het bloedledig zijn van de lussen alleen voor de zwaardere vormen geldt. Bij beginnende nephritiden zijn soms de lussen nog vrij goed met bloed gevuld. Hierbij zag hij echter steeds „Blähung"

van de lussen en vermeerdering van endotheliën. In de beginstadiën kunnen ook de degeneratieve veranderingen aan de tubuli zeer gering zijn.

Het veelvuldig optreden van de „Kriegsnephritis" tijdens den oorlog gaf opnieuw aanleiding tot een aantal studies over de glomerulo-nephritis.

Het zijn speciaal de publicaties van GROSZ (17) en van HERXHEIMER (20), die hieronder vermeldenswaard zijn. HERXHEIMER wijst er op, dat van de beginstadiën der glomerulo-nephritis nog weinig bekend is. Hij onderzocht daarom de nieren van alle aan infectieziekten gestorven patiënten, indien zij tijdens hun ziekte eiwit met de urine uitgescheiden hadden en meent, dat het aantal gevallen van strepto- en pneumococceninfectie, waarin men lichte maar duidelijke ontstekingsverschijnselen aan de glomeruli vindt, vrij groot is.

Dertien van deze beginnende nephritiden worden beschreven. Hieruit blijkt, dat in het meerendeel van deze gevallen de glomeruli slechts weinig vergroot waren en zeer vele intacte lussen vertoonden. Hiernaast echter lussen, die matig „gebläht" en celrijk zijn, met groote endotheliën, terwijl ook de epitheliën wat gezwollen zijn. De glomeruli bevatten te veel leucocyten (in oxydase vriescoupes ± 50 per coupe tegen 3—25 normaal). Van de eerste veranderingen, die bij de glomerulo-nephritis optreden, — volgens LÖHLEIN en FAHR de „Blähung" van de bloedledige lussen en het gevuld raken met een met den capillairwand samenhangend protoplasmatisch netwerk —, was in de gevallen van HERXHEIMER de „Blähung" altijd aanwezig; het protoplasmatisch netwerk in de beginstadiën zeer moeilijk waar te nemen. In gevallen, waar de ziekte een paar dagen geduurd had, was het duidelijker. De celvermeerdering in de capillairen is ook in het begin reeds duidelijk.

De „Blähung" van de lussen vinden wij ook in meer recente publicaties, KUCZYNSKI (28 en 29), KOCH (26 en 27), VOLHARD (49), nog weer speciaal vermeld, als één van de domineerende symptomen, zonder echter dat er ooit een uitvoerige beschrijving wordt gegeven van wat men onder „Blähung" verstaat. Alleen bij MUNK (41) (blz. 374) vond ik hieraan meer aandacht besteed. Hij schrijft:

„Mikroskopisch wird nun als charakteristischer Befund bei der Glomerulonephritis die Blutleere und eine gleichzeitig vorhandene eigentümliche „Blähung" der Glomerulusschlingen angeführt. Diese sich scheinbar widersprechende Erscheinung kann man sich nur

so erklären, dasz zu Lebzeiten dem Eintritt des Blutes in die Schlingen durch die Verengerung des Lumens ein Widerstand entgegengesetzt wurde. Dieser Widerstand ist bedingt durch eine Quellung der Gefäszwand, d.h. ihrer lebenden Zellsubstanz. Nach dem Tode tritt dagegen eine Entquellung ein, die Quellflüssigkeit kann an den freigelagerten Schlingen der Glomeruli mit Leichtigkeit in den Kapselraum austreten und das Lumen wird dadurch wieder frei und weiter und erscheint darum „gebläht." Diese Entquellung wird durch unsere Fixierungs- und Färbemethoden natürlich noch gefördert. In frischen Schnitten ist das Lumen lange nicht so deutlich sichtbar wie in gefärbten. Ich hatte während des Krieges einigemale Gelegenheit, Obduktionen bei Glomerulonephritis kurze Zeit nach dem Tode auszuführen. Dabei fiel mir schon an den Gefrierschnitten auf, dasz die Glomeruli ein besonderes Aussehen hatten, indem die Schlingen auffallend breit, man könnte sagen, grob erschienen. Noch mehr war dies bei Doppelmesserschnitten von ganz frischem Material der Fall. Hier sah man nun niemals ein „geblähtes" Lumen, im Gegenteil, das Lumen war gar nicht zu erkennen, während es in den gefärbten Schnitten der gleichen Nieren deutlich zu unterscheiden, aber nie so weit war, dasz man in Versuchung kam, die Bezeichnung „gebläht" anzuwenden. In den gefärbten Präparaten beobachtet man im Innern des „geblähten" Lumens mitunter eine feine Eiweiszmasse (Löhlein). Man hat diesen Befund dahin gedeutet, dasz wohl noch Serum, nicht aber mehr rote Blutkörperchen in die Schlinge eindringen können. Meiner Meinung nach sind aber diese Eiweiszpartikelchen lediglich das ausgeschiedene Produkt der entquollenen Capillarwände."

In het handboek van Henke-Lubarsch (1925) vermeldt Fahr (7) de bovenbeschreven opvattingen zonder er veel aan toe te voegen. Het lijkt, dat de pathologisch-anatomische kennis van de glomerulo-nephritis zoo ver is gevorderd, dat een ingrijpende verandering in de heerschende opvattingen niet meer te verwachten is. Toch blijven er nog groote moeilijkheden.

Tot nog toe was er slechts sprake van de veranderingen in de glomeruluscapillairen. Door vele onderzoekers is gewezen op de merkwaardigheid, dat de ontsteking alleen de glomeruluscapillairen zoo sterk aantast en alle overige vaten van het geheele lichaam ongerept laat. Vooral de tegenstelling tusschen de intacte intertu-

bulaire haarvaten en de sterk ontstoken glomeruluscapillairen zou dadelijk opvallen.

De laatste jaren is aan dit eerst algemeen als juist aangenomen feit ernstige twijfel gerezen. KUCZYNSKI (28 en 29) en KOCH (26 en 27), die aangespoord door de theoretische beschouwingen van VOLHARD (ischaemie-theorie) speciale aandacht aan de vasa afferentia wijdden, meenden dat men bij nauwgezet onderzoek altijd veranderingen aan deze arteriolae kan vast stellen. Niet alleen, dat de vaten bloedledig zouden zijn, ook een zwelling van het endotheel, ophooping van leucocyten in het lumen en een oedemateuze zwelling van den vaatwand werd waargenomen.

FAHR (8) kon deze feiten niet in alle opzichten bevestigen, speciaal meent hij, dat het bloedledig zijn van de vasa afferentia bij glomerulo-nephritis geen constant verschijnsel is. Een zwelling en desquamatie van het endotheel van deze vaatjes nam FAHR echter ook waar en hij stelt zich voor, dat de ontsteking op de toevoerende arterie is voortgekropen.

Veel minder nauwkeurig onderzocht zijn de intertubulaire capillairen. In de gevallen, waar bij het histologisch onderzoek van een nier met glomerulo-nephritis ook van met de oxydase-reactie gekleurde coupes gebruik werd gemaakt, vindt men soms vermeld, dat de leucocytenophooping tot de glomeruli en hun omgeving beperkt bleef, soms echter, dat ook in de intertubulaire capillairen, niet in de directe omgeving van de glomeruli bijzonder veel leucocyten waren (FAHR 7) (blz. 297).

KOCH (27), die de nieren van de ter obductie gekomen glomerulonephritis patiënten uit de kliniek van VOLHARD nauwkeurig histologisch onderzocht, zegt hierbij ook het volgende: (blz. 451).

„Die interstitiellen Kapillaren sind im einzelnen Fall histologisch schwer zu beurteilen; stellt man aber *vergleichende Untersuchungen an* [1]), dann gelingt auch hier die Deutung. Die Veränderungen an den Kapillaren und ihr Inhalt sind die Folge der schlechten Durchblutung von der Arterie her, die Folge des behinderten Abflusses in die Vene und der Organschwellung.

Auf die Aktivierung des Endothels in diesen Kapillaren hat schon NAUWERCK *aufmerksam gemacht. Es handelt sich hier um die gleichen Veränderungen wie an den Glomerulusschlingen* [1]), und wir erklären sie auch wie diese mit mangelnder Blutversorgung. Wir werden in unserer Auffassung dadurch bestärkt, dasz wir *diese Veränderungen nur*

[1]) Cursiveering van mij.

in erythrozytenleeren Kapillaren gesehen haben, bei denen wir dann selten krümelige Eiweiszmassen, sehr viel haüfiger einen vermehrten Leukozytengehalt feststellen konnten. [1]) Diese Veränderungen sind aber äuszerst geringfügig, und man musz oft lange nach ihnen suchen."

Het wordt dus wel waarschijnlijk, dat in een aantal gevallen van glomerulo-nephritis ook de intertubulaire capillairen zijn aangedaan. Of dit altijd het geval is, zal verder onderzoek moeten uitwijzen. De ontstekingsverschijnselen in deze apart liggende capillairen zullen echter veel minder opvallen, dan daar waar zooals in een glomerulus een groot aantal haarvaten dicht opeen liggen.

Een vergelijkend onderzoek, steunende op een nauwkeurige kennis van het normale, is op dit punt wel zeer gewenscht.

Een ander punt, waarover men moeilijk zekerheid kan krijgen, is het ontstaan van de kernvermeerdering binnen de capillairen. Indien dit berust op een vermeerdering van de endotheliale elementen, dan zou men verwachten, dat men kerndeelingsfiguren aantrof. Bij de meeste schrijvers vindt men over het al of niet voorkomen van kerndeelingsfiguren niets vermeld. Alleen LÖHLEIN (35) (blz. 432) zegt, dat zij nooit gezien worden, doch kan voor dit merkwaardige feit ook geen zekere verklaring geven. Daarentegen lezen wij, dat KUCZYNSKI (28) bij een geval van roodvonk-nephritis veel mitosen vond. Hij vermeldt dit niet als een bijzonderheid. Ook MALLORY, die een spontane glomerulo-nephritis bij konijnen bestudeerde, beschrijft het voorkomen van vele mitosen.

In vele opzichten is het opstel van GROSZ (17) merkwaardig. Evenals LANGHANS wijdt hij eerst zijn aandacht aan den normalen bouw van den glomerulus en wijst er op, hoe gebrekkig onze kennis hiervan is. De bestudeering van de „Kriegsnephritis" in dunne coupes noopte hem tot enkele conclusies, die van de algemeen gangbare meening afwijken. Hij bevestigt de opvatting van LANGHANS en LÖHLEIN, dat de eerste veranderingen uitgaan van den wand der capillairlussen, door vergrooting en vermeerdering van de endotheelkernen. Ook de tusschen de capillairen gelegen kernen zwellen.

In dit stadium vond GROSZ echter de *capillairlussen nauw, den capillairwand zeer duidelijk en tusschen de capillairen een kernhoudend weefsel.* Hierna zou meestal een stadium optreden, waarin wij de afzonderlijke lussen niet meer kunnen onderscheiden; duidelijk

---

[1]) Cursiveering van mij.

blijven de glomeruluskwabjes met bekleedend epitheel van elkaar afgegrensd.

GROSZ gelooft, dat deze kwabjes als regel aangezien zijn voor uiterst verwijde capillairlussen. Hij meent, dat een verwijding, zooals de meeste onderzoekers beschrijven, onmogelijk is, daar zelfs de maximaal uitgerekte lussen bij stuwingsnier op geen stukken na deze grootte bereiken.

Afgezien van de questie of deze meening van GROSZ geheel juist is, blijft het merkwaardig feit, dat een ervaren patholoog-anatoom na bestudeering met zeer verfijnde techniek, dergelijke afwijkende meeningen over den histologischen bouw van den ontstoken glomerulus verkondigt. Ik moet hieruit besluiten, dat men in de nauwkeurige beschrijvingen van de afwijkingen verder is gegaan, dan men kan verantwoorden. Men beschrijft verbreeding en langer worden van lussen (LÖHLEIN), plomper worden (FAHR), versmelten van lussen (FAHR), verdikking van capillairwanden (LÖHLEIN), glazig worden van capillairwanden (KOCH en KUCZYNSKI), terwijl het alleen in zeer goede praeparaten, bij uitzondering eens mogelijk is van een glomerulus het meerendeel van de capillairwanden scherp te herkennen.

GROSZ zegt dan ook uitdrukkelijk, dat het behalve aan injectiepraeparaten en bij stuwingsnieren als regel niet is uit te maken, of een cel binnen of buiten een vat ligt (blz. 391).

Door een aantal pathologen wordt de glomerulo-nephritis weer onderverdeeld in de echte glomerulo-nephritis, die diffuus zou zijn en de pathologisch-anatomisch veel minder bestudeerde haardvormige glomerulo-nephritis.

LÖHLEIN (36, 37 en 38) eischt voor de diagnose van de glomerulonephritis, dat alle lussen van alle glomeruli van beide nieren ziek zijn.

Volgens VOLHARD en FAHR zou een haardvormige glomerulonephritis voorkomen, die zich klinisch kenmerkt door een ontbreken van de bloedsdrukverhooging en die veroorzaakt wordt door bacteriën; de diffuse zou door toxine-uitscheiding ontstaan. FAHR (6) geeft ook van enkele gevallen de beschrijving der histologische veranderingen.

Bij enkele patiënten, die tijdens een doodelijk verloopende infectieziekte haematurie vertoond hadden, kon MUNK (41) (blz. 228) bij het histologisch onderzoek van de nier haardvormige ne-

crosen van de glomeruli aantoonen, terwijl ontstekingsverschijnselen ontbraken.

Löhlein (34) (blz. 21) beschreef een dergelijke haardvormige, necrotiseerende glomerulitis. Kort geleden werd door R. Hückel (21) een nauwkeurig onderzocht geval gepubliceerd. Zelf nam ik ook een geval waar van een haemorrhagische nephritis bij een patiënt met een tuberculeuze pneumonie. Ik vond hierbij talrijke necrosehaardjes in de glomeruli; hier en daar ook desquamatie en vermeerdering van het epitheel, doch geen diffuse capillaritis. Een beeld dus, dat in vele opzichten overeenkomt met dat van het door Löhlein meegedeelde geval.

Volhard en Kuczynski wijzen er op, dat bij de diffuse glomerulo-nephritis in de urine nooit coccen gevonden worden, terwijl dit bij de haardvormige altijd wel het geval is (zie hierover ook blz. 24).

Gräf (16) is in de vergadering van de Deutsche Pathol. Gesellschaft van 1926 nog weer op deze questie teruggekomen. Hij onderscheidt de intra-infectieuze en post-infectieuze nephritis, doch de verschillen, die hij aangeeft, zijn meer van klinischen, dan van anatomischen aard. De intra-infectieuze zou niet door bloedsdrukverhooging vergezeld zijn, en een betrekkelijk goedaardig verloop hebben. Anatomisch zouden bij den post-infectieuzen vorm de proliferatieve veranderingen meer overwegen, bij de intra-infectieuze ook de exsudatieve veranderingen en zelfs zware alteratieve processen zooals necrosen belangrijk zijn.

Gräf, die de twee vormen als geheel verschillende ziektebeelden wil onderscheiden, meent dat de in de literatuur beschreven gevallen bijna altijd zeker bij een der groepen zijn in te deelen.

Volhard (48) meent, dat de post-infectieuze vorm ontstaat door een ischaemie van de glomeruli, veroorzaakt door een kramp van de vasa afferentia.

Wanneer wij inderdaad deze vormen willen scheiden, staan wij voor de groote moeilijkheid, wáár de scheidingslijn te leggen. De meeste gevallen, die Herxheimer in zijn bovenvermelde publicatie mededeelt, rekenen Volhard en Kuczynski en Koch tot de haardvormige. Inderdaad zijn hier niet alle lussen van alle glomeruli ziek. Fahr rekent ze echter tot de diffuse nephritiden, en wel omdat er neiging is om diffuus te worden. Verder zijn er typische post-infectieuze nephritiden beschreven, waarbij niet alleen niet alle capillairlussen veranderd waren, doch waarbij zelfs geheel intacte glomeruli gevonden werden (Kuczynski (28), Roodvonknephritis).

Ook treft men verschillende gevallen aan, die men volgens de voorgeschiedenis tot de intra-infectieuze moest rekenen, maar waarbij toch blijkt dat diffuus alle lussen aangetast zijn. (FAHR (7) blz. 291, geval 17).

VOLHARD wees er in 1914 reeds op, dat, hoewel er dikwijls een interval tusschen infectie en nephritis valt waar te nemen, er echter ook zeker diffuse glomerulo-nephritiden voorkomen, gepaard met hypertensie, welke direct in de eerste dagen van de infectie optreden.

Bij het doorlezen dezer tegenstrijdige opvattingen, krijgt men het idee, dat er voorkomt de diffuse glomerulo-nephritis, waarbij „alle Schlingen aller Knäuel" zijn aangedaan (dit zijn altijd zeer zware gevallen) en de haardvormige, niet embolische, waarbij zware afwijkingen kunnen voorkomen, die scherp tot een deel der lussen van een deel der glomeruli beperkt zijn, terwijl de rest geheel normaal is.

Behalve deze zuivere vormen, vinden wij in geleidelijken overgang alle tusschenvormen en het trekken van grenzen is, zonder de werkelijkheid geweld aan te doen, niet mogelijk.

Afgezien van de genoemde bezwaren schijnt het of de criteria, zooals zij door LÖHLEIN (blz. 2) geformuleerd zijn, ons in staat stellen een glomerulo-nephritis met zekerheid te herkennen.

Bij de patiënten, die aan hun glomerulo-nephritis sterven, geeft dit dan ook geen moeite. Zoodra wij echter de gevallen bestudeeren waar een nieraandoening een doodelijke ziekte vergezelde, staan wij herhaaldelijk voor de moeilijkheid, wat als glomerulo-nephritis, wat als normaal te beschouwen is.

Lijkt het uit de beschrijving (zooals bijv. bij de lichte gevallen van HERXHEIMER), dat bij nauwkeurig onderzoek de diagnose toch nog wel te stellen valt, de photo's en de teekeningen, die de meeste publicaties vergezellen, leeren ons wel anders.

Bij LANGHANS (30 en 31) vinden wij fraaie teekeningen; deze zijn zoo scherp en duidelijk, dat zij den indruk maken geschematiseerd te zijn; hierop is werkelijk de capillairwand in al zijn onderdeelen scherp aangegeven. De afwijking is hier zeer in het oog vallend en onderscheid van het normale niet moeilijk.

LÖHLEIN (34) geeft eveneens zeer fraaie afbeeldingen; ook deze lijken geschematiseerd. Hierop zijn de capillairwanden echter slechts op enkele plaatsen aangeduid. De glomerulo-nephritis wordt hier wel in zijn zwaarsten vorm afgebeeld.

Veel meer met het microscopisch beeld overeenstemmend zijn de platen in het boek van VOLHARD en FAHR; doch hier kunnen wij

slechts bij uitzondering nog een capillair met zekerheid onderscheiden, en wat erger is, wij kunnen de glomerulo-nephritis niet altijd meer herkennen.

Vergelijken wij de diffuus ontstoken glomeruli van de afbeeldingen No. 29, 30, 31 met die van normale glomeruli, zooals op No. 12 en 54 staan afgebeeld, dan is het o.i. onmogelijk hiertusschen eenig zeker verschilpunt te ontdekken. Dit geldt zeer duidelijk geteekende glomeruli bij sterke vergrooting.

Voor zwakke vergrootingen, waar alleen de kernrijkdom ons op de afwijking wijst, kan een wat dikkere coupe ons reeds de diagnose glomerulo-nephritis opdringen. Dit laatste bezwaar geldt vrijwel voor alle afbeeldingen, die wij in de gebruikelijke leerboeken vinden. (Aschoff, Herxheimer, Max Borst, Munk).

Wanneer op de afbeeldingen, die Fahr geeft van uitgesproken nephritis-gevallen, zoo slecht de bestaande afwijkingen te herkennen zijn, wat dan te verwachten van grensgevallen?

De laatste jaren brachten weer belangrijke onderzoekingen op het gebied van de glomerulo-nephritis, onder meer van Kuczynski (28 en 29) en Koch (26 en 27), die hun beschrijving door fraaie microphoto's verduidelijken. Zij wijzen nadrukkelijk op de noodzaak van zeer dunne coupes en vermelden steeds de dikte van de gefotografeerde coupes. In deze gevallen, welke alle zeer zware nephritisvormen vertegenwoordigen, is het ook weer mogelijk op de meeste photo's de diagnose te stellen, waarbij wij echter goed doen, steeds te vergelijken met normale glomeruli, in coupes van dezelfde dikte.

Met dit al blijft de moeilijkheid voor de minder zware gevallen, speciaal voor die, waar de nephritis niet de directe oorzaak van den dood was.

Bij de door Herxheimer beschreven nephritiden hebben wij geen enkele zekerheid, dat ook werkelijk een echte diffuse glomerulo-nephritis aanwezig was dan het goede vertrouwen in het critische oog van Herxheimer.

Zelfs als wij ons precies houden aan de criteria van Löhlein (bladz. 2) blijft de diagnose glomerulo-nephritis afhankelijk van een persoonlijken indruk. Alleen dan zal de diagnose met zekerheid te stellen zijn, als overal in het nierweefsel de glomeruli duidelijk vergroot, het aantal cellen zeker vermeerderd, de lussen zonder twijfel te wijd zijn.

Wij moeten dus trachten de afwijking van de norm in maat en getal uit te drukken.

1°. De grootte van den glomerulus. Deze is zeer lastig te bepalen. De gewone paraffinecoupes geven ons het beeld van een glomerulus, die door fixatie en insluiten geschrompeld, door het strekken bij het opplakken gerekt is. Deze bezwaren zijn alleen tot zekere hoogte te ondervangen, als men uitsluitend vriescoupes gebruikt en deze in zoutoplossing of glycerine insluit (bijv. SOEDAN coupes).

Ook kan men normale en zieke nierstukjes geheel op dezelfde wijze behandelen en dan vergelijkingen treffen. Hierbij blijft het bezwaar, dat normaal en pathologisch veranderd weefsel waarschijnlijk niet in dezelfde mate aan schrompeling onderhevig is. Verder moet men er rekening mede houden, dat de glomeruli in het periphere schorsgebied veel kleiner zijn, dan in het aan het merg grenzende deel.

Zoover ik na kon gaan is van de nauwkeurige bepaling van de glomerulusvergrooting nooit gebruik gemaakt voor de nephritisdiagnose. Wel vindt men dikwijls opgegeven, dat de glomeruli de kapsel strak opvullen of in het begin van de tubulus hernia-achtig indringen.

Om de waarde van dit criterium na te gaan, onderzocht ik van een aantal menschen- en konijnennieren de glomeruli in SOEDAN coupes en vond, dat nagenoeg altijd de kapsel nauw om den glomerulus heen sluit. Een uitzondering maakten enkele konijnen met glomerulo-nephritis. Hier was de kapselruimte waarschijnlijk ten gevolge van urinestuwing, doordat cylinders de tubuli afsloten, verwijd en was er tusschen het vaatkluwen en de kapsel een groote ruimte.

2°. Het aantal cellen per glomerulus.

Dit te bepalen is natuurlijk te tijdroovend om practisch uitvoerbaar te zijn. MERTZ (39), die werkte in het laboratorium van HERXHEIMER, trachtte vergelijkbare waarden te krijgen door het aantal kernen van glomerulusdoorsneden te tellen in vriescoupes van 10—15μ. Hij telde in iedere nier 10 glomerulusdoorsneden, waarvan hij den indruk had, dat zij door het centrum van een glomerulus gingen.

TAKAYASU (47) telde ook het aantal kernen per glomerulusdoorsnede om een objectieve nephritisdiagnose te verkrijgen, doch vermeldt alleen de uitkomst en beschrijft niet precies de techniek, die gevolgd werd. Aan de methode van MERTZ kleven o.i. ernstige bezwaren, de dikte der vriescoupes is nooit zeker te bepalen; verder kan men in dikke vriescoupes het aantal kernen niet met zekerheid tellen. Neemt men echter paraffinecoupes dan loopt men de kans, dat door de schrompeling te veel kernen in een coupe komen.

3°. De telling van het aantal leucocyten per glomerulusdoorsnede is door GRÄF ingevoerd. GRÄF (14 en 15) telt de leucocyten in vriescoupes van 15 μ, waarin de leucocyten door oxydasekleuring duidelijk te onderscheiden zijn. Normaal zou zijn 3—25 per glomerulusdoorsnede. Bij nephritis zou dit aantal tot 200 kunnen stijgen. Ook voor deze methode gelden de reeds onder 1 en 2 genoemde bezwaren. Verder is de leucocytenvermeerdering niet een van de belangrijkste verschijnselen van de glomerulo-nephritis. Het schijnt, dat leucocytenvermeerdering ook kan optreden, zonder andere verschijnselen van glomerulitis. GRÄF, die zegt, dat leucocytenvermeerdering van het bloed geen invloed heeft op het aantal leucocyten in de glomeruli, vermeldt, dat hij gevallen zag, waar men niet van glomerulo-nephritis kon spreken, terwijl het aantal leucocyten per glomerulusdoorsnede toch meer dan 25 was.

MERTZ, die de getallen publiceert van 25 nieren, waarin bij microscopisch onderzoek de glomeruli normaal bleken te zijn, heeft hieronder maar 4 gevallen, waarbij de dood het gevolg was van een infectieziekte. Hiervan hadden er drie 25—30 en één 20—25 leucocyten per glomerulusdoorsnede. Daarentegen werden bij 28 gevallen van acute, binnen 2 weken doodelijk verloopende „Kriegsnephritis" als regel $\pm$ 50 leucocyten per glomerulusdoorsnede gevonden. Er zijn eenige gevallen bij, waar het aantal onder de 30 bleef, terwijl toch het totale kernaantal bijna verdubbeld was. Uit het onderzoek van MERTZ volgt dus, dat de leucocytenvermeerdering geen essentieël kenmerk is van de glomerulo-nephritis en dat het als criterium voor het stellen van de diagnose maar beperkte waarde heeft.

Om andere afwijkingen van de norm, bijv. de wijdte van de lussen, het aantal lussen, dat geen bloed bevat, in maat en getal aan te geven levert nog veel grooter moeilijkheden op en eischt in de eerste plaats bestudeering in dunne coupes. Hier is de vriescoupe onbruikbaar, omdat de fijnere bouw van de glomerulus hierin niet te zien is.

Een andere mogelijkheid om ook bij de lichte nephritis meer zekerheid te krijgen is het verfijnen van de techniek en het verdiepen onzer kennis van de normale structuur van den glomerulus, zoodat wij de qualitatieve afwijkingen van de norm ook in geringen graad makkelijk waarnemen. Vooral is deze werkmethode noodzakelijk

om met zekerheid vast te kunnen stellen, dat een lichte nephritis de glomeruli diffuus aantast.

Merkwaardigerwijs heeft na LANGHANS (30 en 31) niemand meer in deze richting gewerkt. Zijn publicatie doet ons versteld staan over de nauwkeurige, gedetailleerde waarneming, zooals men die bij geen der latere onderzoekers terugvindt. LANGHANS verdiepte zich in den normalen bouw van het glomerulus-capillair en trachtte de veranderingen van elk der onderdeelen van den wand precies te beschrijven. De moderne nierpathologen hebben zich van vergelijkingen met de normale anatomische structuur steeds onthouden, op eenige uitzonderingen na (GROSZ 1919). Daar waar zij fijner gedetailleerde afwijkingen beschrijven (zooals langer worden van lussen, verdikking en glazig worden van den capillairwand, versmelting van de lussen) ontbreekt het bewijs, dat wij hier met een pathologisch verschijnsel te doen hebben.

Indien men nu denkt, dat door de histologen in den loop der jaren de bouw van den normalen glomerulus voldoende is bestudeerd, dan komt men bedrogen uit. Terwijl de tubuli steeds het onderwerp waren van talrijke studies, schonk men aan het vaatkluwen aan het begin van ieder buizensysteem, bijna geen aandacht. Niet alleen dat men in de gebruikelijke leerboeken over anatomie en histologie zeer onvolledige beschrijvingen vindt, ook de handboeken en de weinige tijdschriftartikelen over den bouw van den glomerulus laten ons op verschillende punten in het onzekere, te meer daar door verschillende onderzoekers vaak geheel tegenstrijdige opvattingen vermeld worden (zie hieromtrent hoofdstuk II.).

Resumeerend kunnen wij zeggen, dat de glomerulo-nephritis, hoewel niet in details scherp gekarakteriseerd, door den patholoog-anatoom met zekerheid te herkennen is in de uitgesproken gevallen. In de lichtere gevallen zullen wij moeten probeeren om door gedetailleerde vergelijking met normale glomeruli, en door quantitatief de verandering te bepalen, voor ieder bijzonder geval te bepalen of er glomerulo-nephritis in het spel is.

De vergelijking met den normalen glomerulus wordt echter bemoeilijkt doordat de bouw hiervan niet precies bekend is. Een nadere bestudeering van de anatomie van den glomerulus zal dus noodzakelijk zijn, voordat men ook het pathologisch-anatomisch onderzoek van de lichte glomerulo-nephritis met vrucht zal kunnen ondernemen.

Willen wij bij het proefdier een glomerulo-nephritis verwekken, dan moeten wij in het oog houden, dat bij den mensch, vergeleken bij de lichte aandoeningen, de zware vormen, die pathologisch-anatomisch bestudeerd kunden worden, uiterst zeldzaam zijn. Ook indien men er in slaagt een experimenteele nephritis te verwekken, zullen de uitgesproken gevallen waarschijnlijk veel zeldzamer zijn dan de lichte aandoeningen. Het zal van een gelukkig toeval afhangen, of wij een zwaar geval tegenkomen. Willen wij met succes een poging wagen om dieper in de kennis van de nephritis in te dringen, dan moeten wij bij het experimenteele werk de lichte gevallen niet voorbijgaan, maar er naar streven om ook deze met zekerheid onder het microscoop te herkennen.

B. Kliniek.

De kliniek van de glomerulo-nephritis van den mensch is voor de bestudeering van de experimenteele nephritis van veel minder belang dan de pathologische anatomie. Het heeft dan ook geen zin om de geheele klinische symptomatologie in detail te bespreken. Alleen datgene, wat voor de diagnose en voor de beoordeeling van de bij het proefdier verwekte nephritis van belang kan zijn, zal hier vermeld worden.

a. De urineafwijkingen. Deze golden tot voor kort als het voornaamste gegeven tot het stellen van de diagnose glomerulo-nephritis. Een dertigtal jaren geleden stond *albuminurie* vaak vrijwel gelijk met nephritis. Een dergelijke uitbreiding van het nephritis begrip is thans geheel verlaten. Albuminurie treedt bij tallooze, deels onbeteekenende nierafwijkingen op (febriele albuminurie) en wijst in geenen deele op een aandoening van de glomeruli. De hoogste eiwitwaarden worden gevonden bij de nephrosen, de degeneratieve nierziekten, waarbij de glomeruli als regel niet aangetast worden.

Wel gaat de acute glomerulo-nephritis bijna altijd met albuminurie gepaard; het eiwitgehalte kan van $\frac{1}{2}$ — 6 $^0/_{00}$ (Esbach) bedragen; bij zware gevallen met oligurie soms wel 10—20 $^0/_{00}$.

Toch zijn er ook gevallen waargenomen, waar een sterke bloedsdrukstijging en oedemen, welke optraden na roodvonk of in epidemiologisch verband met andere gevallen (Kriegsnephritis), de diagnose nephritis deden stellen, doch waar urineafwijkingen in het

begin of gedurende de geheele ziekteperiode ontbraken. Munk (41) vermeldt in zijn leerboek (blz. 405) een reeks van deze gevallen, enkele met pathologisch-anatomische contrôle.

De *haematurie* is voor de diagnostiek van de glomerulo-nephritis veel belangrijker. Deze ontbreekt als regel bij de nephrosen. Toch blijven er na het vaststellen van haematurie nog vele mogelijkheden.

Veel bloed in de urine treedt ook op bij de embolische haardnephritis en bij multipele nierinfarcten. Ook de necrotiseerende nephrosen, zooals door sublimaat, chroom, uraan, e.a. verwekt worden, kunnen met haematurie gepaard gaan. Men vindt vermeld dat bij de experimenteele uraannephropathieën soms macroscopisch haemorrhagische urine werd uitgescheiden.

Eenige moeilijkheid levert de haematurie, die soms tijdens zware infectieziekten (croupeuze pneumonie bijv.) optreedt, welke als regel snel verdwijnt na de verbetering der primaire ziekte en die niet gepaard gaat met bloedsdrukverhooging en oedemen. Of wij hier met een echte glomerulo-nephritis te doen hebben is niet zeker. Nadere bespreking van deze questie zie blz. 21.

De haematurie kan bij glomerulo-nephritis zeer sterk zijn, zóó dat de urine het aspect van het perssap van rauw vleesch krijgt; zij is bij een groot deel der lichtere gevallen zoo gering, dat zij alleen met het microscoop is vast te stellen. In enkele gevallen ontbreekt zij geheel, evenals de albuminurie.

De *cylindrurie* ontbreekt bij de zwaardere gevallen practisch nooit, in de lichtere gevallen is zij dikwijls gering. Men vindt echter cylinders in de urine bij alle denkbare vormen van nierbeschadiging.

b. Oedemen. Deze zijn in de systematologie van de acute nephritis een weinig constant verschijnsel. Bij de 15 gevallen van glomerulo-nephritis, die ik in 11 maanden tijd op de vrouwen- en kinderafdeeling van Prof. Ruitinga kon waarnemen, was er maar één met duidelijk zichtbaar oedeem; enkelen hadden een eenigszins opgezet gezicht en een opvallend pasteuze huid, waarin echter bij druk geen kuiltje bestaan bleef. Wel bleek bij de meeste gevallen, uit de vergelijking van de hoeveelheden geproduceerde urine en hetgeen door de patiënten gedronken werd, dat een gering verborgen oedeem in de eerste dagen van de verpleging werd uitgewaterd. Pleit dus het ontbreken van oedeem in geen enkel opzicht tegen glomerulo-nephritis, ook het bestaan van oedeem is er geen bewijs voor. De sterkste oedemen ziet men, afgezien van gevallen, waar een circulatiestoornis in het spel is, bij de nephrosen.

Wat de waarde van dit symptoom voor de experimenteele nephritis nog geringer maakt is de moeilijkheid om bestaand oedeem bij proefdieren te constateeren. Om zekerheid te hebben, moet de afwijking wel heel zwaar zijn.

c. Functiestoornissen van de nier. In de kliniek zijn verscheidene methoden in gebruik om deze te bepalen. De belangrijkste zijn wel de bepaling van het rest N gehalte van het bloed (eventueel ook van ureum, indican, creatinine en urinezuur) en de concentratie- en verdunningsproef, zooals die door STRAUSZ en VOLHARD zijn ingevoerd. Nu geven deze proeven alleen een inzicht in de hoeveelheid functioneerend nierparenchym, die op een gegeven moment aanwezig is, en niet in de soort aandoening, welke een vermindering van functioneerend nierweefsel heeft veroorzaakt. Dit kan een glomerulo-nephritis zijn, maar ook een interstitieele nephritis of een nephrose.

De verhooging van het rest N gehalte van het bloedserum kan nog andere oorzaken hebben, dan een vertraagde afvoer door de nier. Ook door versterkte afbraak van eiwitten kan waarschijnlijk rest N verhooging optreden. Het feit, dat bij tal van zware infectieziekten aanzienlijke verhooging van het ureumgehalte voorkomt (v. MONAKOW (40), WAGNER (51), WAHLIG (52)) bij grieppneumonie gemiddeld tot 1,60 Gr. per L., zonder dat bij latere anatomische contrôle nierafwijkingen gevonden worden, maakt dit zeer waarschijnlijk.

In den laatsten tijd is er door Amerikaansche en Fransche onderzoekers (HADEN en ORR (18 en 19) GOSSET en BIZET (13), BLUM (3)) telkens weer op gewezen, dat men bij een verlaagd NaCl gehalte van het bloed, zooals bij ileus, peritonitis, verbranding, zware diarrhae en sterk braken kan optreden, ook met geheel intacte nieren zeer hooge rest N waarden kan krijgen. (tot 5 Gr. ureum per L.).

Omgekeerd is bij een groot aantal van de lichtere glomerulonephritiden de nierfunctie zoo weinig gestoord, dat wij geen verhoogd ureumgehalte vinden. Van de 15 gevallen, die ik 't laatste jaar op de afdeeling van prof. RUITINGA waarnam, hadden er maar 7 een ureumgehalte boven de 0,5 gr. per L. (broomloogmethode). Toch waren van de andere 8 patiënten er 3 ernstig ziek; 2 vertoonden ecclamptische aanvallen en waren bij opname in de kliniek comateus; bij beiden was de bloedsdruk sterk verhoogd. De 3de had zeer sterke urineafwijkingen. (6 % eiwit, macroscopisch haemorrhagische urine), een verhoogde bloedsdruk en een

vergroot hart. Ook na 6 maanden verpleging bestaan er bij dezen patiënt nog steeds sterke urineafwijkingen.

De bepaling van de rest N verhooging is dus voor de diagnostiek van de acute glomerulo-nephritis niet van groot belang.

De verdunning- en concentratieproef hebben naast het bezwaar dat zij bij verborgen oedemen niet betrouwbaar zijn, voor de bestudeering van de experimenteele nephritis nog tegen, dat zij op proefdieren bijna niet zijn toe te passen.

d. Bloedsdrukverhooging.

Dit symptoom is vooral door VOLHARD en zijn medewerkers zeer op den voorgrond geplaatst en wordt beschouwd als het kernsymptoom van de glomerulo-nephritis.

In het boek van VOLHARD en FAHR (50), dat in 1914 verscheen, vinden wij dit reeds scherp geformuleerd. Wij lezen op blz. 115: „Das pathognomonische Symptom der typischen diffusen Glomerulonephritis ist die Blutdrucksteigerung. Ihr Auftreten bei einer akuten Nierenerkrankung gestattet ohne weiteres, die Diagnose einer diffusen Nephritis zu stellen und eine degenerative Nephrose auszuschlieszen, wenn nicht die Komplikation einer Nephrose mit einer arteriosklerotischen Hypertonie oder einer Nekrose (Sublimat) mit anurischer Hypertension vorliegt.

Die Blutdrucksteigerung fehlt 1. bei den herdförmigen entzündlichen Nierenerkrankungen, 2. sie kann fehlen bei sehr leichten diffusen Glomerulonephritiden, oder schon abgeklungen sein, wenn ein schnell abheilender Fall zur Beobachtung gelangt; 3. die Blutdrucksteigerung kann ausbleiben, wenn extrarenale Einflüsse, wie hohes Fieber, schwere septische Allgemeininfection, toxische Herz- und Gefäszschwäche, die universelle Gefäszreaktion hintanhalten."

Onder de haardvormige nephritiden onderscheidt VOLHARD (blz. 73) een embolische glomerulo-nephritis (LÖHLEIN), een interstitiëele en 3e. „Es kommt nun aber noch eine 3. Form der hämorrhagischen Nephritis ohne Blutdrucksteigerung vor, von gleicher Ätiologie wie die letztgenannte (dit is de acute interstitiëele nephritis) aber auch wie die diffuse Glomerulonephritis mit Blutdrucksteigerung. Es handelt sich auch hier stets um septisch-infektiöse Prozesse, wie Scharlach, Angina, Erisypel, etc., ohne dasz es in jedem Falle gelänge, die Infektionserreger im Blute nachzuweisen. Wohl aber gelingt dieser Nachweis wie es scheint regelmäszig im Harne. (SCHEIDEMANTEL)."

Deze scherp geformuleerde opvatting van VOLHARD heeft van verschillende zijde tegenspraak uitgelokt. Over één punt is men het eens. De acute bloedsdrukverhooging wijst behalve in eenige weinig belangrijke uitzonderingen op een acute glomerulo-nephritis.

De onderzoekingen van KOCH (25), die vaststelde, dat in de 3de week van de roodvonk bij een groot deel van de patiënten schommelingen in den bloedsdruk optraden met neiging tot hypertonie, welke verschijnselen in enkele gevallen door urineafwijkingen werden gevolgd, doch meestal zonder dat verdere symptomen van een nierziekte optraden weer verdwenen, wijzen wel op de groote rol, welke de bloedsdrukverhooging bij de acute glomerulo-nephritis speelt.

Meer bezwaar is gerezen tegen de opvatting van VOLHARD dat de bloedsdrukverhooging (afgezien van zware ziektetoestanden) bij de acute diffuse glomerulo-nephritis niet mag ontbreken, behalve in zeer lichte gevallen. Het blijkt uit zijn tabellen, dat VOLHARD haardvormige glomerulo-nephritis, gekenmerkt door haematurie zonder bloedsdrukverhooging en zonder oedemen bijna even dikwijls ziet als de „echte glomerulo-nephritis." Dezelfde ziekten, welke in het ontstaan van de diffuse nephritis een rol spelen, vindt men ook in de genese der haardvormige glomerulonephritiden. Hiermee is het duidelijk, dat VOLHARD met zijn woorden: „Sie (de bloedsdrukverhooging) kann fehlen bei sehr leichten Glomerulonephritiden" (zie boven) niet bedoelt, dat hij een groot aantal van de nephritiden zonder bloedsdrukverhooging en zonder oedemen als lichte diffuse nephritiden beschouwd wil zien, doch dat hij deze als haardvormige nephritiden van de diffuse wil scheiden. Deze opvatting leidt tot de volgende consequenties:

Een aantal patiënten met albuminurie en haematurie, die ziek geworden zijn onder dezelfde omstandigheden (vaak na angina), die precies dezelfde urineafwijkingen vertoonen, waarbij de ziekte hetzelfde verloop heeft, worden in geheel verschillende ziektegroepen ingedeeld op grond van het feit, dat de eene groep bloedsdrukverhooging vertoont of als regel slechts enkele dagen vertoond heeft. Als men een patiënt de eerste dagen van de ziekte niet heeft geobserveerd is een onderscheid zelfs onmogelijk. Pathologische anatomie is uit den aard der zaak bij deze talrijke gevallen van lichte nephritis soms met, soms zonder bloedsdrukverhooging niet bekend. Verder ziet men dikwijls bij patiënten, die

bloedsdrukverhooging vertoond hadden bij het weer opflikkeren van het ziekteproces, dat de aanleiding tot de nephritis was (meest angina) opnieuw ernstige urineafwijkingen optreden. Soms is hierbij een verhooging van den bloedsdruk, als regel niet. VOLHARD (48) (blz. 354) verklaart dit, door aan te nemen, dat een diffuse glomerulo-nephritis dikwijls door een haardvormige gecompliceerd wordt.

Was er boven slechts sprake van lichte nephritiden, ook zware met anurie, kunnen zonder bloedsdrukverhooging verloopen.

Onder de 15 gevallen van haematurie, waarbij geen necrotiseerende nephrose of een oorzaak voor embolieën aanwezig was, dus glomerulo-nephritis in den ruimen zin van het woord, die ik op de afdeeling van Prof. RUITINGA kon waarnemen, was een jongentje van 5 jaar, waarbij in aansluiting aan een purpura rheumatica, (welke zooals bekend is graag diffuse nephritis veroorzaakt) een zware nephritis optrad, welke een anurie veroorzaakte, die 36 uur duurde. Het ureumgehalte van het bloed was 4,5 Gr. per L. De patiënt had hierbij slechts lichte temperatuursverhooging, en maakte geen erg zieken indruk. De bloedsdruk, die dagelijks gemeten werd, was steeds tusschen 70 en 80 systolisch, hetgeen na de genezing de voor deze patiënt normale bloedsdruk bleek te zijn. Oedemen waren bij dezen patiënt in het geheele verloop van de ziekte niet aan te toonen.

In de leerboeken van MUNK (41) en ROSENBERG (43) vindt men dergelijke gevallen van zware nephritis zonder verhooging van bloedsdruk beschreven.

MUNK (blz. 141) zegt zelfs, dat deze vorm van glomerulo-nephritis, zonder bloedsdrukverhooging en oedeem, de neiging heeft om progredient te verloopen. MUNK, ROSENBERG en ook STRAUSZ (45) achten dan ook de onderscheiding van haardvormige en diffuse glomerulo-nephritis op grond van klinisch onderzoek onvoldoende gefundeerd. In latere publicaties is VOLHARD ook niet altijd zoo positief in zijn uitlatingen als in 1914. In het Handboek van MOHR en STAEHELIN 1918 schrijft hij bijv. op blz. 1550: „Am schwersten zu beurteilen sind Fälle von Albuminurie und Hämaturie, bei denen sowohl die Ödembereitschaft, wie die Blutdrucksteigerung fehlt. Hier ist nur dann eine diffuse und keine Herdnephritis anzunehmen, wenn die Harnmenge erheblich vermindert, das Wasserausscheidungsvermögen stark beeinträchtigt ist."

Bij de bespreking van de pathologische anatomie (blz. 10) kwa-

men wij tot de conclusie, dat haardvormige en diffuse glomerulonephritis twee verschillende ziekten zijn, dat er echter tusschenvormen voorkomen, zoodat de scheiding niet is aan te geven.

De klinische methoden maken zelfs afgezien van deze tusschenvormen niet altijd een diagnose mogelijk, daar er, zooals VOLHARD zelf zegt, diffuse nephritiden voorkomen zonder bloedsdrukverhooging en zonder oedeem, welke zich alleen door een sterk gestoorde wateruitscheiding van de haardvormige onderscheiden. Daar bij nephritis met bloedsdrukverhooging de wateruitscheiding soms slechts licht gestoord is, moeten er ook wel diffuse nephritiden voorkomen zonder hypertensie en oedeem, waar ook het laatste kenmerk, de sterk gestoorde wateruitscheiding, ontbreekt. Doch zelfs zonder deze bezwaren is er o.i. geen voldoende grond om de groote groep van lichte nephritiden zonder bloedsdrukverhooging of oedeem tot de haardvormige te rekenen, zoolang niet het pathologisch-anatomisch onderzoek van een aantal klinisch goed geobserveerde gevallen de juistheid hiervan heeft aangetoond.

Een uitzondering vormt misschien de haematurie, die wij soms tijdens zware infectieziekten zien optreden (croupeuze pneumonie, typhus en ook wel bij ernstige tuberculose). Deze haematurie, die meestal een goedaardig karakter draagt en gewoonlijk gelijk met de primaire ziekte geneest, is waarschijnlijk als regel niet de uiting van een diffuse glomerulo-nephritis. MUNK, die in eenige gevallen, die hij pathologisch-anatomisch onderzocht, als oorzaak van de bloedingen locale glomerulusnecrosen kon vaststellen, wil op grond hiervan deze nierziekte van de glomerulo-nephritis afscheiden. Hij spreekt van „infektnephritis".

Uit het bovenstaande blijkt, dat wij bij de bestudeering van de experimenteele glomerulo nephritis het volgende uit de menschelijke pathologie kunnen leeren:

1°. Albuminurie bewijst niet, dat er een acute glomerulonephritis bestaat, maakt dit wel mogelijk, doch niet eens waarschijnlijk. Het ontbreken van albuminurie pleit sterk tegen glomerulo-nephritis.

2°. Haematurie pleit sterk voor glomerulo-nephritis, als deze niet tijdens een zware infectieziekte of na intoxicaties optreedt. Het geheele ontbreken van roode bloedlichaampjes in de urine, ook microscopisch, maakt een glomerulo-nephritis zeer onwaarschijnlijk, doch sluit deze niet absoluut uit.

3°. Het verhoogd zijn van het rest N gehalte van het bloed pleit

op zich zelf niet voor een glomerulo-nephritis; het ontbreken pleit er niet tegen.

4°. Acute bloedsdrukverhooging wordt bijna zeker veroorzaakt door diffuse glomerulo-nephritis; het ontbreken pleit er niet tegen.

5°. Een onderscheid tusschen haardvormige en diffuse nephritis kan niet op grond van klinische gegevens gemaakt worden. Hiertoe ontbreekt nog de steun van de pathologisch-anatomische contrôle bij een aantal klinisch goed geobserveerde gevallen.

C. Aetiologie en Pathogenese.

Niettegenstaande een nauwkeurige bestudeering van deze vraagstukken gedurende meer dan 50 jaren, is er op dit punt weinig positiefs bekend. Juist hier is het, dat de experimenteele pathologie de gegevens zal moeten verschaffen, die pathologisch-anatomische en klinische studie niet kunnen brengen. Toch kunnen bij de bestudeering van groote reeksen glomerulo-nephritisgevallen wel enkele factoren opgespoord worden, die bij het ontstaan van glomerulo-nephritis dikwijls een rol spelen.

Bij Volhard (48) vinden wij over de aetiologie van de diffuse glomerulo-nephritis het volgende (blz. 1526): „Die pathogene Ursache der der diffusen Nephritis zugrunde liegenden Nierenischämie ist gänzlich unbekannt; die Infektionskrankheiten bilden eine häufige, vielleicht die häufigste — mittelbare — Veranlassung."

Uit de statistieken, die door enkele onderzoekers over de aetiologie van de nephritis worden gepubliceerd, blijkt dat aan de meeste nephritiden een infectieziekte vooraf ging, doch de groep „cryptogenetische" nephritis neemt ook altijd een belangrijke plaats in. In de tabel van Lichtwitz (33) (blz. 219) hoorden 26 van de 97 gevallen hiertoe.

In het gevolg van alle infectieziekten is nephritis waargenomen, doch speciaal de roodvonk, de niet-specifieke angina en de aandoeningen van longen en bovenste luchtwegen vinden wij vaak als oorzaak van een nephritis genoemd. Waar een bepaald micro-organisme als de verwekker aan te wijzen was bleek dit in een groot deel van de gevallen een streptococcus te zijn; ook de pneumococcus was soms de schuldige. Volgens Munk komt den streptococcus de voornaamste, zoo niet de eenige rol in de nephritisaetiologie toe. Fahr meent, dat alleen van de streptococcus en de pneumococcus bewezen is, dat zij voor het ontstaan van een glomerulo-nephritis

beteekenis kunnen hebben. Bij nephritiden, die in het gevolg van andere ziekten optreden, (speciaal t.b.c.) zou een secundaire infectie met streptococcen bijna altijd zijn aan te toonen. Door verschillende onderzoekers zijn gevallen meegedeeld, die er op wijzen dat ook andere micro-organismen, zoo als staphylococcen, colibacillen en zelfs de t.b. bacillen, zij het dan ook bij uitzondering in het ontstaan van de glomerulo-nephritis een rol kunnen spelen.

Zelf was ik in de gelegenheid om de nieren van een dergelijk geval te onderzoeken (sectie No. 9947). Het betrof een patiënt, die op de afdeeling van Prof. SNAPPER werd opgenomen met een acute endocarditis, waarbij zich tijdens het verblijf op de afdeeling een nephritis ontwikkelde. Bij dezen patiënt werd 2maal een zelfde micro-organisme gekweekt en ook bij de sectie kon deze zelfde bacil van de hartkleppen in cultuur gebracht worden. Het was een Gram-negatieve staaf. De differentiatie van dit micro-organisme kon helaas niet tot het einde toe doorgevoerd worden, daar de bacillen na enkele overentingen dood bleken te zijn. Zeker was, dat zij niet behoorden tot de gewone pathogene Gram-negatieve bacillen, (coli- of typhusbacil). Bij de sectie werd een typische diffuse glomerulo-nephritis gevonden; alle lussen van alle glomeruli waren aangedaan. Ook de leucocyten, die sterk vermeerderd waren, waren zeer regelmatig over de glomeruli verdeeld. Behalve de zieke hartkleppen werd er noch bij het klinisch noch bij het pathologisch-anatomisch onderzoek een infectiehaard gevonden.

Terwijl het dus vrijwel zeker is, dat de meeste glomerulo-nephritiden door een infectie veroorzaakt worden, weet men omtrent de wijze, waarop de infecteerende micro-organismen de nephritis veroorzaken nog niets. De eenvoudigste opvatting, n.l. die, dat de bacillen in de bloedbaan komen, in de glomeruluscapillairen worden vastgehouden en daar ontsteking verwekken, wordt door alle nierpathologen eenparig verworpen; zelfs de mogelijkheid, dat dit bij uitzondering het geval zou kunnen zijn, wordt ontkend.

Bij allen geldt als axioma, hoe verschillend men het mechanisme verder ook denkt, dat de diffuse glomerulo-nephritis toxisch ontstaat; door directe bacterie-inwerking zou zich alleen een haardvormige glomerulo-nephritis kunnen ontwikkelen. Alleen KUCZYNSKI (zie hoofdstuk IV) heeft vroeger het tegenovergestelde standpunt ingenomen, doch is sinds eenige jaren een van de ijverigste

verdedigers van de opvatting dat geen diffuse glomerulo-nephritis door directe bacteriewerking ontstaat.

Als belangrijke argumenten hiervoor gelden: 1°. dat de nephritis zich meestal niet ontwikkelt in de eerste dagen van de ziekte, maar pas als het zwaarste stadium voorbij is. Vooral bij roodvonk is dit duidelijk waar te nemen.

2°. Dat bij de echte diffuse nephritis bij het microscopisch onderzoek van de nier nooit micro-organismen gevonden worden. Ook het bacteriologisch onderzoek van bloed en urine zou bij de diffuse nephritis negatief zijn, terwijl bij de haardvormige, althans uit de urine wel micro-organismen gekweekt zouden kunnen worden.

3°. Dat bij de ziekten, waarbij veel bacillen in de bloedbaan voorkomen, zooals bij sepsis, bij acute en chronische endocarditis zelden een acute glomerulo-nephritis wordt waargenomen.

Tegen het eerste argument is aan te voeren, dat de nephritis, ook typische diffuse pathologisch-anatomisch gecontroleerde gevallen, soms in het begin van de ziekte optreedt, (zie blz. 10) terwijl de gevallen, die ontstaan eenigen tijd na een infectieziekte, vrij dikwijls worden waargenomen, juist dan als het proces weer opvlamt.

In ieder geval komt er bijna altijd weer temperatuursverhooging als de nephritis optreedt. Ook vindt men in de eerste dagen van de nephritis dikwijls een duidelijke miltvergrooting, hetgeen eveneens voor het bestaan van een infectie pleit.

Dat een nephritis meestal niet in de eerste dagen van een infectieziekte ontstaat kan men ook verklaren door aan te nemen, dat het lichaam door voorafgaande infecties moet zijn voorbereid en behoeft niet te bewijzen, dat de nephritis niet veroorzaakt kan worden door directe bacteriewerking.

Tegen het tweede argument valt aan te voeren, dat een onderscheid tusschen een haardvormige en diffuse glomerulo-nephritis op grond van de klinische diagnostiek niet te maken is; te meer daar men volgens Volhard (48, 49) in veel gevallen gedwongen is aan te nemen, dat bij een diffuse nog een haardvormige is „aufgepropft". Ook werden bij zekere diffuse nephritiden herhaaldelijk streptococcen in de nier gevonden. Bijv. geval II van Löhlein (34), (blz. 8) en het geval van Kuczynski (29), zonder dat bij histologisch onderzoek bleek, dat haardvormige ontstekingen de diffuse vergezelden. In deze gevallen werd het vinden van de bacteriën als iets bijkomstigs beschouwd. Men vindt bij Volhard en bij Lichtwitz nadrukkelijk vermeld, dat bij de diffuse glomerulo-nephritis nooit bac-

teriën in bloed en urine en bij de haardvormige (dus zonder hypertensie) meestal wel bacteriën in de urine gevonden worden. Hierbij wordt verwezen naar de onderzoekingen van SCHEIDEMANTEL (44). In de oorspronkelijke publicatie van dezen onderzoeker vindt men echter alleen een aantal gevallen van haematurie beschreven, waarbij als regel de bloedsdruk niet was bepaald. In de enkele gevallen, dat de bepaling wel gedaan werd, was deze niet verhoogd. Bij al deze patiënten konden bacillen uit de urine gekweekt worden, meestal streptococcen. Bij de drie gevallen, die ter sectie kwamen, was er een met een diffuse glomerulo-nephritis. SCHEIDEMANTEL zelf meent uit zijn onderzoekingen te moeten afleiden, dat de glomerulo-nephritis ontstaat, doordat bacteriën in de glomeruli komen.

De onderzoekingen van BEITZKE en SEITZ (2) en van JUNGMANN (23 en 24), welke VOLHARD ook ter staving van zijn opvatting vermeld zijn meer overtuigend. Bij een groot aantal „Kriegsnephritiden" was de urine steriel.

Een onderzoek van FRIEDEMANN en DEICHER (11 en 12) in 1928, die van 12 roodvonk-nephritis patiënten bloed en urine op haemolytische streptococcen onderzochten, had steeds negatief resultaat. De uitkomst van deze onderzoekers zou eveneens als een bevestiging van de opvatting van VOLHARD kunnen gelden.

Hier tegenover staat dat in een aantal gevallen van diffuse glomerulo-nephritis streptococcen uit de urine gekweekt konden worden. VOLHARD neemt aan dat we dan een mengvorm van haardvormige en diffuse nephritis hebben, doch hiervoor ontbreekt ieder bewijs.

Ten slotte het feit, dat de coccen uit de urine niet gekweekt kunnen worden, bewijst niet, dat zij niet in de nier komen. DOMAGK en NEUHAUS (5) konden aantoonen, dat staphylococcen, die bij een geïmmuniseerd dier in de nierarteriën werden ingespoten, na 10 minuten reeds gephagocyteerd en opgelost waren, zoodat er niets meer van werd teruggevonden. Zelfs indien men niet aan wil nemen dat in deze gevallen de urine steriel kan zijn, blijven er een aantal gevallen van diffuse nephritis, die door directe coccenwerking veroorzaakt kunnen zijn.

Wat betreft het 3de argument: Dat de meeste bacteriaemieën geen glomerulo-nephritis geven, kan verklaard worden door het feit, dat de nephritis bijna nooit in het begin van een infectieziekte optreedt. Ook moet men in aanmerking nemen, dat bijna alleen streptococcen de neiging hebben om glomerulo-nephritis te verwekken. Bij lang-

durige streptococcen-bacteriaemie, waar dus tijd voor immuniteitsprocessen is, komt het inderdaad dikwijls tot glomerulo-nephritis. Onder de oorzaken van glomerulo-nephritis treft men in alle statistieken herhaaldelijk de endocarditis aan. Pas heeft BAEHR (1) er op gewezen, dat bij de subacute endocarditis in 17 % van de gevallen een echte diffuse nephritis voorkomt. Zelf was ik in het afgeloopen jaar in de gelegenheid 2 gevallen van acute diffuse glomerulonephritis bij subacute endocarditis histologisch te onderzoeken (sectie No. 9489 en No. 9847).

Wij zouden dus niet durven uitsluiten, dat in enkele gevallen een acute diffuse glomerulo-nephritis door bacteriën veroorzaakt wordt, (bij endocarditis of sepsis bijv.). Voor het meerendeel van de nephritiden lijkt het ons echter onwaarschijnlijk, dat een zoo gelijkmatig diffuse ontsteking zich zou ontwikkelen doordat zeer talrijke coccen in alle deelen van iedere glomerulus hun invloed zouden uitoefenen. Hoe de diffuse glomerulo-nephritis dan wel ontstaat is tot nu toe nog geheel onbekend.

De acute glomerulo-nephritis, hierop heeft VOLHARD steeds gewezen, treedt bij voorkeur niet op in de eerste dagen van de infectie.

Bij de roodvonk, waar het acute begin van de ziekte de bestudeering van dit verschijnsel zoo vergemakkelijkt, blijkt dit overduidelijk. De glomerulo-nephritis treedt hier op tusschen den 12den dag en 6 weken na het begin van de ziekte (FRIEDEMANN, DEICHER) (11), het meest in de derde week.

SCHICK (45) en VON PIRQUET (42) wezen er op, dat het uitbreken van de nephritis meestal samenvalt met andere verschijnselen van de zoogenaamde 2de ziekteperiode van de roodvonk. Deze andere verschijnselen zijn een angina, het zwellen van de halslymphe-klieren en rheumatoide pijnen.

Ook als de nephritis niet door een of meer van deze verschijnselen begeleid of voorafgegaan wordt heeft men als regel toch een temperatuursverhooging.

SCHICK en VON PIRQUET wijzen er op, dat deze 2de ziekteperiode zoo lang na het begin van de ziekte optreedt als noodig is, om het lichaam te immuniseeren en daardoor in een gesensibiliseerden toestand te brengen. Zij beschouwen de ziekteverschijnselen als anaphylactische reacties op de infectie met denzelfden verwekker, die nog in het lichaam, in casu meestal de neuskeelholte, is achtergebleven.

Opvallend is het ook, hoe dikwijls men in ziektegeschiedenissen

van patiënten met post-scarlatineuse nephritis vindt, dat er een middenoorontsteking opgetreden is. In deze gevallen is het zeer waarschijnlijk, dat de streptoccus, die ook in de eerste ziekteperiode een rol speelde, nog aanwezig is.

Von Pirquet (42) en Schick (45) maken de vergelijking met de serumziekte, waar de nog in het lichaam aanwezige antigenen na het ontwikkelen van de immuniteit tot anaphylactische reacties aanleiding geven.

Friedemann en Deicher (12) hebben kort geleden onderzoekingen medegedeeld, die over de rol van de immuniteitsprocessen bij het ontstaan van de roodvonk-nephritis meer licht werpen. De beschermende werking van reconvalescenten-serum voor muizen, die met roodvonkstreptococcen geïnfecteerd waren, was het sterkst in de 7de week na het begin van de roodvonk. Het serum van nephritispatiënten had al in de 3e week deze beschuttende werking. In dit artikel vindt men een uitvoerig literatuuroverzicht over de rol, die de immuniteitsprocessen in de genese van de roodvonk-nephritis spelen.

Hoewel men dus over het ontstaan van de roodvonk-nephritis nog geen helder inzicht heeft, is het wel zeer waarschijnlijk, dat de toestand van immunisatie of sensibilisatie, waarin het organisme na den 12den dag van de infectie verkeert, hierbij van veel belang is en dat er veel is dat pleit voor de opvatting, dat het deze toestand van het organisme is, die mede bepaalt of een nog bestaande of hernieuwde infectie tot een nephritis zal leiden.

Deze opvatting werd de leiddraad voor mijn in hoofdstuk V medegedeelde onderzoekingen.

De onderzoekingen over roodvonk van de laatste 6 jaren maken het waarschijnlijk, dat de streptococcus haemolyticus, die van den eersten dag af in de keel van den patiënt is aan te toonen, en ook in de 2e ziekteperiode dikwijls nog te isoleeren is, voor het ontstaan van de nephritis verantwoordelijk is.

Is deze laatste opvatting juist, dan is de weg voor een veelbelovend onderzoek naar de pathogenese van de roodvonk-nephritis geopend.

De vele tegenstrijdigheden en problemen, die niettegenstaande de zeer talrijke onderzoekingen over de roodvonk en de streptococcus scarlatinae nog steeds bestaan en zelfs steeds meer ontstaan, kunnen hier niet besproken worden. De literatuur over dit punt is reeds zoo omvangrijk, dat het ondoenlijk is alles te lezen.

In eenige artikelen van FRIEDEMANN (9 en 10), welke weer bekritiseerd werden door BÜRGERS (4) vindt men een volledig overzicht van hetgeen eind 1928 over het roodvonkvraagstuk bekend was.

Kort samengevat weten wij omtrent aetiologie en pathogenese van de glomerulo-nephritis het volgende:

1°. Als regel speelt een infectie een rol in het ontstaan van glomerulo-nephritis. Dat dit altijd zoo is, is niet bewezen.

2°. Meestal is het een streptococceninfectie, welke de aanleiding was tot het ontstaan van glomerulo-nephritis. Bij uitzondering kunnen ook andere micro-organismen deze rol spelen.

3°. Waarschijnlijk ontstaat de diffuse glomerulo-nephritis als regel niet door directe werking van micro-organismen in de glomeruli. Mogelijk is het evenwel, dat het een enkele maal wel op deze wijze geschiedt.

4°. De diffuse glomerulo-nephritis treedt als regel niet in de eerste dagen van de infectie op, meestal in de 2de tot 7de week daarna.

Dikwijls kan men waarnemen, dat de primaire ziekte op den dag, dat de nephritis ontstaat òf reeds enkele dagen eerder recidiveert, òf dat de oorspronkelijke infectie zich in een ander orgaan manifesteert. Vooral bij de roodvonk-nephritis komt dit dikwijls voor.

Dit wijst op de mogelijkheid, dat de nephritis bij voorkeur dan optreedt, als een infectie het organisme treft op een moment, dat het door een voorafgaande infectie (met hetzelfde micro-organisme) is voorbereid.

LITERATUUR.

10	BAEHR. Discussie op de vergadering van „the American Association of Pathologists".	A. J. Path. 4 : 635, 1928.
2	BEITZKE und SEITZ. Untersuchungen über die Aetiologie der Kriegsnephritis.	Berl. Klin. W. 53; 1313, 1916.
3	BLUM, GRABAR et VAN CAULAERT. L'Azotémie par manque de sel.	Presse Med. 63 : 1411, 1928.
4	BÜRGERS. Scharlachproblem.	Klin. W. 8 : 388, 1929.
5	DOMAGK und NEUHAUS. Die experimentelle Glomerulonephritis.	Virch. Arch. 264 : 523, 1927.
6	FAHR. Über herdformige Glomerulonephritis.	Virch. Arch. 225 24, 1918.

7	Fahr. Pathologische Anatomie des Morbus Brightii.	Handb. d. Spec. Path. Anat. u. Histol., herausgeg. v. Henke u. Lubarsch. Bd 6, Teil I, 1925.
8	Fahr. Zur Pathogenese der akuten Glomerulonephritis.	D. Med. W. 52 : 735, 1926.
9	Friedemann. Das Scharlachproblem.	Klin. W. 7 : 2277, 1928.
10	Friedemann. Scharlachproblem.	Klin. W. 8 : 390, 1929.
11	Friedemann und Deicher. Die Übertragung des Scharlachs.	D. Med. W. 52 : 2147, 1926.
12	Friedemann und Deicher. Weitere klinische und experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Scharlachnephritis.	Ztschr. f. Klin. Med. 108 : 737, 1928.
13	Gosset, Binet et Petit-Dutaillis. De la valeur du chlorure de sodium dans les occlusions du tube digestif.	Presse Med. 66, I : 17, 1928.
14	Gräff. Eine Anweisung zur Herstellung von Dauerpräparaten bei Anwendung der Naphtolblau-Oxydasereaction mit einigen Bemerkungen zur Theorie und Technik der Reaction.	Centralbl. f. Allg. Path. u. Path. Anat. 27 : 323, 1916.
15	Gräff. Untersuchungen über das Verhalten der Leukocyten im Glomerulusgebiet bei der akuten Glomerulonephritis.	D. Med. W. 42 : 1092, 1916.
16	Gräff. Über die Vorgänge im Beginn der Glomerulonephritis.	Verhandl. D. Path. Geselsch. 21 : 421, 1926.
17	Gross. Frische Glomerulonephritis (Kriegsniere).	Zieglers Beitr. 65 : 387, 1919.
18	Haden and Orr. Chemical changes in the blood of the dog after intestinal obstruction.	J. Exp. Med. 37 : 365, 1923.
19	Haden and Orr. The effect of sodiumchloride on the chemical changes in the blood of the the dog after pyloric and intestinal obstruction.	J. Exp. Med. 38 : 55, 1923.
20	Herxheimer. Nierenstudiën. Über Anfangsstadien der Glomerulonephritis.	Zieglers Beitr. 64 : 454, 1918.
21	Hückel. Über eine seltene Form von frischester Glomerulonephritis.	Virch. Arch. 268 : 395, 1928.
22	Hückel. Beitrag zu den Veränderungen im Beginn der diffusen Glomerulonephritis.	Virch. Arch. 271 : 211, 1929.
23	Jungmann. Über akute Nierenerkrankungen bei Kriegsteilnehmern.	Ztschr. f. Klin. Med. 84 : 1, 1917
24	Jungmann. Über akute Nierenerkrankungen bei Kriegsteilnehmern.	D. Med. W. 42 : 967, 1916.

25 Koch. Klinische Beobachtungen bei Scharlachnephritis. — Ztschr. f. Klin. Med. 102 : 182, 1926.

26 Koch. Vergleichend klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Morbus Brightii. Die akute diffuse Glomerulonephritis. — Krankheitsforschung 5 : 167, 1927.

27 Koch. Vergleichend klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Morbus Brightii. Die akute diffuse Glomerulonephritis. — Krankheitsforschung 5 : 426, 1927.

28 Kuczynski. Von den ersten Anfängen und der Heilung der Glomerulonephritis. — Krankheitsforschung 1 : 287, 1925.

29 Kuczynski und Dosquet. Zweiter anatomischer Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis. — Krankheitsforschung 3 : 201, 1926.

30 Langhans. Über die Veränderungen der Glomeruli bei der Nephritis nebst einigen Bemerkungen über die Entstehung der Fibrincylinder. — Virch. Arch. 76 : 85, 1879.

31 Langhans. Über die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli und die acute Nephritis. — Virch. Arch. 99 : 193, 1885.

32 Langhans. Über die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli. — Virch. Arch. 112 : 1, 1888.

33 Lichtwitz. Die Praxis der Nierenkrankheiten. — 1925.

34 Löhlein. Über die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli der menschlichen Nieren. — Arbeiten a. d. Path. Instit. zu Leipzig 1907.

35 Löhlein. Über Nephritis nach dem heutigen Stande der pathologisch-anatomischen Forschung. — Ergebn. Inn. Med. u. Kinderheilk. 5 : 411, 1910.

36 Löhlein. Bemerkungen zur Feldnephritis. — Med. Klin. 12 : 922, 1916.

37 Löhlein. Zur Pathogenese der Nierenkrankheiten. — D. Med. W. 44 : 851, 1918.

38 Löhlein. Bemerkung zu Th. Fahrs Mitteilung über herdformige Glomerulonephritis. — Virch. Arch. 226 : 178, 1919.

39 Mertz. Über die quantitativen Zellverhältnisse der Glomeruli bei Glomerulonephritis. — Centralbl. f. Allg. Path. u. Path. Anat. 29 : 321, 191.

40 v. Monakow. Beitrag zur Kenntnis der Nephropathien. — D. Arch. f. Klin. Med. 115 : 47, 1914.

41 Munk. Pathologie und Klinik der Nierenerkrankungen. — 1925.

42	v. Pirquet. Allergie.	Ergebn. Inn. Med. u. Kinderheilk. 5 : 459, 1910.
43	Rosenberg. Klinik der Nierenkrankheiten.	1927.
44	Scheidemantel. Über die Bedeutung der Bacteriologischen Harnuntersuchung für die Diagnose und Therapie der Nierenkrankheiten (Speciell der akuten Nephritis).	Münch. Med. W. 60 : 1722, 1913.
45	Schick. Die Nachkrankheiten des Scharlachs.	Jahrb. f. Kinderh. 65 : 312, 1907.
46	Strauss. Die Nephritiden und nicht entzündlichen Nierenerkrankungen.	1926.
47	Takayasu. Über die Beziehungen zwischen anatomischen Glomerulusveränderungen und Nierenfunction bei experimentellen Nephritiden.	D. Arch. f. Kl. Med. 92 : 127, 1907.
48	Volhard. Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (Brightsche Krankheit).	Handb. der Inn. Med., herausgeg. v. Mohr und Staehelin 1918.
49	Volhard. Über die Pathogenese der Nephritis.	Krankheitsforschung 1 : 343, 1925.
50	Volhard und Fahr. Die Brightsche Nierenkrankheit.	1914.
51	Wagner. Über das Verhalten des Reststickstoffes bei Infectionskrankheiten.	Wiener Arch. f. Inn. Med. 1 : 575, 1920.
52	Wahlig. Verhalten des Blutharnstoffes bei Scharlach und Angina.	Klin. W. 7 : 524, 1928.

HOOFDSTUK II.

DE BOUW VAN DEN NORMALEN GLOMERULUS.

A. Literatuuroverzicht.

Bij de bespreking van de pathologische anatomie van de glomerulo-nephritis kwamen wij tot de conclusie, dat een nauwkeurige bestudeering van de pathologische veranderingen, die in de glomeruli kunnen optreden, een betere kennis van den normalen bouw van den glomerulus vereischt, dan wij op het oogenblik bezitten. De beschrijvingen, die wij in de gebruikelijke leerboeken over anatomie en histologie (Cunningham, Rauber Kopsch, Stöhr, Braus, Szymonowitch, Schaffer) vinden, zijn zeer onvolledig en bovendien zijn de inzichten van de verschillende schrijvers op meerdere punten niet de zelfde. Het meest uitvoerig zijn nog de beschrijving van Schaffer (14) en die welke v. Möllendorf (12) geeft in den laatsten druk van Ph. Stöhr's Lehrbuch der Histologie geeft.

Bij Schaffer blz. 406 vindt men het volgende:

„Die zuführende Arterie (Vas afferens) *jedes solchen Knäuels teilt sich in vier und jeder dieser Äste wiederholt dichotomisch* [1]), doch so, dasz die den vier Hauptästen entsprechenden Teile als durch tiefe Einschnitte getrennte Läppchen erkentlich bleiben. An der Grenze zwischen Rinden- und Marksubstanz kommen gröszere Knäuel vor, welche mehr, bis zu acht Lappen besitzen.

Einzelne V. afferentia geben vor ihrem Eintritt in den Glomerulus Ästchen ab, die unmittelbar in das Kapillarnetz einmünden.

Die geteilten Ästchen flieszen innerhalb des Knäuels wieder zusammen zu einer ausführenden Arterie (Vas efferens), welche dünner ist als die zuführende; sie löst sich dann erst in Kapillaren auf, so dasz der Gefäszknäuel ein arterielles Wundernetz darstellt.

Die *feineren Teilungsäste* [1]) im Knäuel haben nicht mehr den

[1]) Cursiveering van mij.

histologischen Bau von Arterien, sondern gleichen mehr Kapillaren, welche dadurch ausgezeichnet sind, dasz sie keine gesonderten Endothelzellen besitzen. Sie erscheinen wie rein protoplasmatische Röhren mit eingelagerten Kernen und *zeigen auszerdem eine eigentümlich poröse Beschaffenheit. Oberflächlich werden sie in allen ihren Windungen von einem Häutchen umhüllt* [1]), das zahlreiche Kerne enthält, aber ebenfalls keine Zellgrenzen erkennen läszt. *Es geht an der Stelle, wo die Gefäsze ein- und austreten, in ein Endothelhäutchen über* [1])".

v. MÖLLENDORF geeft wat volledige beschrijving, die sterk afwijkt van die van SCHAFFER.

Op blz. 287 leest men: „Das Gefäszknäuel enthält Blutgefäsze die als Kapillaren zu betrachten sind. Dieselben werden von einer Arterie (Vas afferens) gespeist und lassen ihr Blut wiederum in eine kleine Arterie ausflieszen. (Vas efferens.) Das Kapillarknäuel ist deshalb als ein in die Arterienbahn eingeschaltetes sogenanntes Wundernetz zu bezeichnen. Die Kapillaren bilden in den kleinen Glomeruli der Vögel und vieler Reptilien eine einzige in den Kapselraum hängende Schlinge; bei gröszeren Glomeruli kommt es aber immer zu einer Aufteilung des V. afferens in eine Anzahl von Ästen, *davon jedes eine selbständige Schlinge bildet, die zumeist mit einem eigenen Ast in das Zentral gelegene Vas efferens zurückmündet.* [1]). Durch diese Gefäszverteilung wird der Glomerulus gelappt.

Die Kapillare sind innen von einem Epithel (Endothel) ausgekleidet, an welchen bisher Zellgrenzen nicht haben nachgewiesen werden können. Auch müssen die einzelnen Territorien sehr weit auseinanderliegen, da *die Anzahl der zur inneren Epithellage gehörigen Zellkerne sehr gering ist* [1]).

Alle Kapillarschlingen grenzen fast ringsum an den Kapselinnenraum an und werden von zahlreichen eigentümlichen verzweigten sogenannten Deckzellen umschlossen. Dieselben haben einen nach dem Lumen zu vorspringenden Zellkern und *ein zu äuszerst feinen Zweigen ausgebreitetes Zytoplasma, das die Kapillaren in allen Richtungen umschlieszt* [1]). Die Deckzellen sind also den überall im Körper die Kapillaren umschlieszenden Bindegewebszellen (Adventitiazellen, Perizyten) sehr ähnlich. Sie liegen nicht nur an der äuszeren Oberfläche des ganzen Glomerulus, sondern begrenzen auch in allen Spalten die Kapillarwandung gegen den Kapselraum. Zwischen den Deckzellen, zu denen alle so zahlreichen Zellkerne des Glomerulus mit Ausnahme

[1]) Cursiveering van mij.

der wenigen Endothelkerne zu rechnen sind, und dem Kapillarendothel liegt noch *ein äuszerst feines Grundhäutchen* [1]).

Meistens bilden Vas afferens und Vas efferens einen gemeinsamen kurzen Stiel. An der Gefäszeintrittszone setzen sich die Deckzellen einerseits in die Schichten der Gefäszwände, andererseits auf die innere Auskleidung der Kapsel der Nierenkörperchen fort".

Weinig uitvoeriger dan de leerboeken zijn de handboeken der anatomie en histiologie; bovendien stemmen de meeningen van verschillende auteurs op de voornaamste punten lang niet overeen.

RENAUT (13) geeft een nauwkeurige beschrijving van de vaatvertakking. Hij zegt op pag. 1598:

„Les anses vasculaires des glomérules, formées de capillaires qui sont l'épanouissement de l'artériole afférente, dessinent *des arcades superposées* [1]) et plus ou moins sinueuses, comparables à celles des capillaires d'une papille cutanée *et non pas un enroulement* [1]) (glomerulus) comme on l'a souvent répété depuis RUYSCH. Dans un même lobule, il y a des glomérules uni-flocculeux, c'est-à-dire composés d'un seul bouquet de capillaires, tandis que d'autres sont bi-flocculeux ou même multi-flocculeux".

„Tous les capillaires d'un même glomérule communiquent largement entre eux dans un même floccule et aussi de floccule à floccule" [1]).

Ook vindt men een duidelijke uiteenzetting over het buiten den capillairwand gelegen weefsel. Op blz. 1600 lezen wij:

„Dans les intervalles des capillaires du glomérule, on trouve un certain nombre de cellules du tissu conjonctif. Elles occupent les mailles inter-capillaires et font suite au petit noyau de tissu conjonctif délicat (noyau conjonctif du glomérule) qui accompagne les artérioles afférente et efférente et suit leur épanouissement en capillaires artériels. Quand, après avoir injecté très complètement les vaisseaux du rein (Lapin) avec une masse à la gélatine et au bleu de Prusse, on colore à la purpurine une coupe épaisse, puis qu'on la dissocie de façon à dégager les capillaires du glomérule sur une certaine étendue, on voit que leur paroi répondant à l'intérieur du glomérule, et conséquemment à leurs festons concaves, est suivie par une ligne de cellules connectives comparable à la couche rameuse péri-vasculaire. En revanche la face convexe des anses, regardant l'intérieur de la capsule, est dépourvue d'une telle couche rameuse. — Seulement, entre les festons d'un même bouquet ou floccule glomérulaire, on voit des

[1]) Cursiveering van mij.

noyaux plats, d'une extrême minceur, logés dans les coudes des anses interceptées par les capillaires. Ces noyaux ne répondent nullement à un endothélium continu; car la surface du glomérule, imprégnée d'argent, ne montre aucun dessin endothélial". *„La capsule de* Bowman *n'a donc pas de revêtement viscéral* [1])."

Deze opvatting steunt op de onderzoekingen van Hortolès (5) en komt tot zekere hoogte overeen met hetgeen door v. Möllendorf en Zimmermann weer opnieuw verdedigd wordt. Over een membrana propria wordt niet gesproken.

De opvattingen van Brault en Courcoux (1) die in het handboek van Cornil en Rauvier het hoofdstuk over de nier bewerkten, stemmen overeen met die van Renaut.

Gosset (4) in het Handboek van Poirier en Charpy geeft nagenoeg dezelfde beschrijving. Ook hij deelt geen bijzonderheden mee over de vertakking van het Vas afferens en efferens en den overgang van arteriën in capillairen.

Bij v. Ebner (3) in Koellikers Handbuch der Gewebelehre vindt men hier omtrent iets meer. Hij onderscheidt kleine en groote glomeruli. Op blz. 365 vindt men:

„Die groszen Knäuel bestehen aus einer gröszeren Zahl von Läppchen oder Abtheilungen, welche dadurch entstehen, *dasz das Vas afferens sofort in* 5—8 *Aeste zerfällt, welche sich dann in die feineren Schlingen auflösen. Die Gefäsze dieser Knäuel enthalten in ihrer Wandung keine Zellkerne, erscheinen aber, wenn auch nicht konstant von feinen Poren durchsetzt. Die ganze Gefäszwand stellt also eine Art zusammenhängender Protoplasmamasse ohne Kerne dar. Die Gefäsze des Knäuels werden von einer zusammenhängenden, alle Zwischenräume und die Oberfläche der Schlingen einnehmenden Substanz, in welcher zahlreiche Kerne eingelagert sind, umhüllt".* [1])

Over de kleinere glomeruli sprekende zegt v. Ebner:

„Im Gegensatze zu den groszen Knäueln zerfällt das Vas afferens nicht sofort in viele Aeste, sondern *theilt sich im Knäuel zunächst in zwei Aeste, welche wieder in je zwei Aeste zerfallen, die dann die feinen Schlingen bilden"* [1]).

De beschrijving van Disse in v. Bardeleben's Handboek der Anatomie verschilt weer in vele punten met v. Ebner. Hij vermeldt niets over het ontbreken van endotheelkernen en het poreus zijn van den capillairwand. Wel neemt hij evenals v. Ebner een voortzetting van het epitheel van de Bowmansche kapsel op de glomerulus-

[1]) Cursiveering van mij.

oppervlakte aan en meent, dat alle lussen door dit kernhoudend syncytium geheel bekleed worden.

Het is opvallend, hoe weinig plaats bij al deze beschrijvingen is ingeruimd voor de fijnere structuur van de glomeruluscapillairen en het tusschen deze capillairen gelegen weefsel. De kennis hiervan, die voor de bestudeering van de pathologische toestanden juist zoo noodzakelijk is, schijnt den histologen weinig belang ingeboezemd te hebben.

LANGHANS (8 en 9) gaf in 1885 op dit punt reeds beschrijvingen, die in uitvoerigheid en nauwkeurigheid, alles, wat wij in de tegenwoordige leer- en handboeken vermeld vinden, overtreffen. Hij verkreeg zijn gegevens door bestudeering van pluispraeparaten en van glomerulusdoorsneden, die bij het snijden van zeer dunne coupes waren uitgevallen.

Wij vinden bij hem het volgende: De capillairwanden bestaan uit een dikke, homogene periphere laag, de basaalmembraan en een binnenste protoplasmatische laag, die kernhoudend is, n.l. het endotheel. De endotheelkernen promineeren duidelijk in het lumen; zij zijn ovaal en 3 tot 5 μ groot. De epitheelkernen zijn grooter 4—14 μ en zij kleuren zich ook veel minder intensief. Het epitheel, dat bij „zerzupfen" in groote samenhangende complexen van 50 en meer cellen te isoleeren is, bevindt zich niet alleen als een bekleeding op de lussen, doch dringt er ook tusschen in. De capillairen liggen niet tegen elkaar aan, er is nog ruimte tusschen, die soms de doorsnee heeft van een halve lus en door fijn gegranuleerde, hier en daar zelfs vezelige substantie wordt opgevuld. De kernen er in lijken geheel op epitheelkernen. (Virch. Archiv 1879).

Volgens LANGHANS is het eerste verschijnsel van de ontsteking een zwelling van de endotheelbuis, die in lichte gevallen uitsluitend als een korreling aan het binnenste van den wand te zien is. Pas bij zware gevallen is de protoplasmalaag duidelijk van de basaalmembraan te onderscheiden.

In de nieuwere literatuur kon ik slechts weinig publicaties vinden, die zich met den bouw van den glomerulus bezig houden. Merkwaardig is de mededeeling van VIMTRUP (15), die op grond van de studie van pluispraeparaten tot de conclusie kwam, dat het Vas afferens zich meest in 2, soms in 4 en een enkel maal in nog meer hoofdtakken verdeelt. Deze verdeelen zich weer in secundaire takken en hieruit ontstaan de capillairen, die zich onver-

takt naar een hoofdtak van het Vas efferens begeven. Anastomosen tusschen de capillairen zouden niet voorkomen.

v. MÖLLENDORF (11) zegt, dat hem van „Lücken" in den capillairwand niets is gebleken. Eveneens bestrijdt hij de meening van v. EBNER, dat endotheelkernen ontbreken, doch hij meent wel, dat deze niet talrijk zijn en slechts $\frac{1}{10}$ van alle kernen in een glomerulus uitmaken.

Evenals LANGHANS, VOLTERRA (16) en HUETER (6) acht hij het bestaan van een basaalmembraan bewezen. Met speciale kleuringen gelukte het hem, deze als een doorloopend lijntje om ieder capillair aan te toonen. Hij geeft een schematische teekening van een glomerulusdoorsnede, waarop alleen de basaalmembranen zijn aangegeven. Hierop ziet men de zeer fijne vertakking van de capillairen, eveneens blijkt het duidelijk, dat de capillairen onderling anastomoseeren.

Verder geeft v. MÖLLENDORF fraaie afbeeldingen van de „dekcellen" die geheel het karakter van epitheelcellen verloren hebben en als adventitieele cellen op en tusschen de lussen zitten en geen samenhangende laag vormen. ZIMMERMANN (19, 20), die zich jaren lang wijdde aan de studie over den bouw van de capillairen kwam op grond van de resultaten met de GOLGI—KOPSCH zilver-impregnatiemethode tot de conclusie, dat de dekcellen van de glomerulus-capillairen gelijk te stellen zijn met de pericyten of adventitiacellen, die hij ook op verschillende andere gedeelten van het lichaam om de haarvaten kon aantoonen.

VOLTERRA (16, 17 en 18) komt na langdurige onderzoekingen tot de conclusie, dat alle capillairen membranae propriae hebben, die gevormd worden door tot lamellen gerangschikte reticulumvezels. Ook de basaalmembranen van de nierbuisjes, speekselklier e.a. worden er door gevormd. Evenals het reticulaire bindweefsel heeft ook het reticulaire lamellaire bindweefsel zijn cellen (hier de adventitiacellen). Deze adventitiacellen, die de neiging hebben om intra vitam kleurstoffen op te nemen, liggen dicht tegen den capillairwand aan. De door v. MÖLLENDORF en door ZIMMERMANN beschreven uitloopers beschouwt VOLTERRA als vezels van de reticulaire membraan. In een recente publicatie geeft VOLTERRA een afbeelding van een niercoupe volgens del RIO HORTEGA gekleurd. Men ziet hierin de basaalmembranen heel duidelijk. Waarschijnlijk omdat de coupe te dik is, kunnen wij uit de foto geen voldoende inzicht krijgen over het verloop van

de capillairen en den geheelen glomerulusbouw. VOLTERRA meent, dat de dekcellen in de nier dezelfde adventitiacellen zijn, als wij in het geheele lichaam hebben.

Uit het voorafgaande blijkt wel, dat er bijna geen algemeen erkende feiten overblijven.

Gaan wij na, wat wij *niet zeker weten* van den normalen bouw van den glomerulus, dan kunnen wij dit als volgt schematiseeren:

1°. *Grof anatomische bouw.*

a. Deelt het Vas afferens zich in hoofdtakken en hoe deelt het Vas afferens zich?, dichotoom of ineens in meer dan twee hoofdtakken? Waar vindt men deze deelingen, bij het intreden in den glomerulus of meer naar het centrum? Hoe is de overgang van den arteriewand tot capillairwand? Hoe vereenigen de capillairen zich weer tot Vas efferens?

b. Waar verliezen de arterietakjes de arteriestructuur?

c. Loopen de capillairen, zooals VIMTRUP aanneemt, onvertakt van den hoofdtak van Vas afferens naar den hoofdtak van Vas efferens of vormen zij een rijk vertakt en anastomoseerend netwerk, gelijk RENAUT beschrijft?

2°. *Fijnere structuur*

a. De vaatwanden.

Is er een basaalmembraan, loopt deze continu door?

Wordt de basaalmembraan overal door endotheel bekleed?

Bevat dit endotheel kernen? Hoeveel endotheelkernen zijn er in verhouding tot het aantal epitheelkernen? Hoe is de vorm en de structuur van de endotheelkernen? Puilen zij ver in het lumen uit, hoe zijn zij met de membrana propria verbonden?

b. Tusschen de capillairen.

Hoe zijn de capillairen met elkaar verbonden?

Wat vindt men tusschen de capillairen, een systeem van cellen, die overeenkomen met het bekleedende epitheel? Behalve dit nog vezelige substantie? Grenzen de capillairen soms direct aan elkaar, zonder tusschenliggende substantie?

Bestaat er behalve de spleten tusschen de kwabjes nog een fijn spletensysteem, dat binnen in de kwabjes de vaten overal met de kapselruimte in verbinding brengt en de kwabjes tot een soort spons maakt?

Bekleeden de epitheelcellen de lussen in een samenhangende laag of is, zooals v. MÖLLENDORF aanneemt, het grootste gedeelte van den capillairwand niet door „dek"-cellen van de kapselholte gescheiden?

Eveneens onopgelost zijn de volgende vragen, die den histoloog waarschijnlijk minder interesseeren, maar die toch voor de bestudeering van de nephritis van het grootste belang zijn. Zij betreffen den inhoud van de capillairen.

Zijn de capillair-lumina altijd open, en even ver open?

Wisselt de wijdte van de capillairen en het aantal capillairen, dat gecollabeerd is? Heeft hierop de functie invloed?

Heeft het uitsnijden van stukjes voor microscopisch onderzoek uit ongefixeerd materiaal, waarbij altijd bloed uitgeperst wordt, invloed op de wijdte en de vulling van de capillairen?

Heeft de reeks bewerkingen, die voor het insluiten noodig zijn, invloed op de wijdte van de lumina?

Zijn de capillairen normaal alle met bloed gevuld; welke factoren beheerschen de bloedvulling?

Door eigen onderzoek hebben wij getracht over bovengenoemde vragen een eigen meening te vormen. De beschrijving hiervan vindt men op de volgende bladzijden.

B. Eigen onderzoek.

Reeds spoedig bleek het mij, dat de gewone vriescoupes en de 7 μ paraffinecoupes, welke voor het routinewerk in het pathologisch. anatomisch laboratorium worden gemaakt, geheel onvoldoende waren om fijnere structuurdetails in de glomeruli te herkennen. Ik trachtte door andere methoden van fixatie, harding en insluiten de schrompeling van de praeparaten, die altijd zeer aanzienlijk is, tot een minimum te beperken. Verder legde ik er mij op toe om coupes te verkrijgen van 1 of 2 μ dikte (beschrijving van de techniek in hoofdstuk VI).

Over het algemeen zijn groote proefreeksen noodig om uit te maken welke wijze van fixeeren, insluiten en kleuren de beste resultaten geeft. Herhaaldelijk werd ik op dwaalsporen gebracht, doordat ik een methode, die in één geval fraaie resultaten gegeven had, als een verbetering beschouwde, terwijl op den duur bleek, dat de verkregen coupes toch niet aan de verwachtingen beantwoordden. De ervaring leert, dat er onbekende factoren zijn, die in elk afzonderlijk geval het eindresultaat op merkwaardig gunstige of ongunstige wijze kunnen beïnvloeden. Zoo had ik eerst het koken van stukjes als fixatiemethode beproefd en als onbruikbaar verworpen. Toe-

vallig kreeg ik later bij het vergelijkingsmateriaal een gekookt nierstukje, waarvan de coupes zulke verrassende structuurdetails vertoonden, dat ik sindsdien de kookfixatie bij de bestudeering van glomeruli altijd heb toegepast. Daarentegen bleek de zout-formalinefixatie, die speciaal voor de oxydase-reactie wordt aanbevolen en mij ook voor paraffinecoupes in enkele gevallen goede resultaten gaf, op den duur niet altijd te voldoen.

Door het telkens veranderen van techniek werd ten slotte wel een methode gevonden, die groote voordeelen bezit voor de bestudeering van den glomerulus (zie Hoofdstuk VI). Daarnaast doet zich het bezwaar gelden, dat niet alle materiaal op dezelfde wijze bewerkt werd en dus onderling niet geheel te vergelijken is.

Zooals gezegd biedt de kookfixatie in vele opzichten belangrijke voordeelen. Het eerst aangegeven door HUNG SEE LU (7) in 1923 en in het boek van SCHMORL (1925) reeds vermeld, schijnt zij op patholoog-anatoom en histoloog weinig indruk gemaakt te hebben. Ik las geen enkele studie over den normalen of zieken glomerulus, waarbij van deze methode gebruik gemaakt is.

Geheel in overeenstemming met HUNG SEE LU bleek mij, dat de membranae propriae na het koken een zeer groote affiniteit verkrijgen tot basische kleurstoffen. Dit belangrijk onderdeel van den glomeruluscapillairwand, dat den laatsten tijd door V. MÖLLENDORF met speciale kleuringsmethoden duidelijk werd aangetoond, is nu in dunne coupes met de gewone haemateinekleuring als een ononderbroken lijntje om ieder capillair te vervolgen.

In hoeverre kan de bestudeering van door koken gefixeerde coupes ons nu verder helpen in de oplossing van de vragen, op blz. 38 gesteld?

De volgende beschrijving is opgesteld op grond van het onderzoek van menschen-, honden- en konijnennieren. Principiëele verschillen tusschen deze drie werden niet gevonden.

1°. Grof anatomische bouw van den glomerulus (zie hierbij afb. 1, 2, en 15).

Om hieromtrent alle gegevens te verzamelen is natuurlijk een reconstructie aan de hand van serie-coupes noodzakelijk. Daar dit te tijdroovend was en mij bovendien te ver van het gestelde doel afvoerde, moest ik hiervan afzien. Ik beperk mij dus tot datgene wat direct in dunne coupes (1 of 2 μ dik) valt waar te nemen.

a. Vertakking van het Vas afferens. De voorstelling, dat het Vas afferens zich in hoofdtakken verdeelt, klopt niet geheel met

hetgeen wij hier zien. Meest vinden wij, dat het Vas afferens zich direct bij de intrede in den glomerulus wat verwijdt en dat dit verwijde gedeelte geen echte vertakkingen heeft, maar een holte is, die zich een enkele maal met vingervormige uitloopers uitbreidt, doch meest een meer afgeronden vorm heeft. Uit deze verwijding ontspringen direct de capillairen. De wand van de Vasa afferentia bestaat uit een laag van circulaire spiervezels, begrensd van buiten door de adventitia, die gevormd wordt door één (bij het konijn meestal) of meerdere bindweefsellamellen en naar het lumen door de intima, die eveneens uit één of meer (bij het konijn meest één) veel fijnere bindweefsellamellen bestaat, waarvan de binnenste het sterkst ontwikkeld is. Hierbinnen vindt men de platte endotheelkerntjes. Al deze lamellen worden na kookfixatie sterk door haemateine gekleurd.

Daar waar het vat in het vaatkluwen dringt, slaat de membrana propria van de BOWMANsche kapsel er op over en versmelt met de adventitia tot een stevige bindweefsellamel. Deze lamel, door samensmelting ontstaan en de binnenste lamellen zetten zich voort binnen den glomerulus en vormen den wand van het verwijde arterieuiteinde en van het begin der vingervormige uitloopers, voordat deze in capillairen overgaan. Tusschen de binnen- en buitenlamel, die dicht op elkaar liggen, vinden wij enkele kerntjes, waarschijnlijk van spiervezels. De capillairen ontspringen voor het grootste gedeelte direct uit het verwijde arterieuiteinde, enkele als voortzetting of zijtakken van de uitloopers hiervan. Daar waar een capillair ontstaat vereenigen de dunne binnenlamellen zich met de buitenlamel en vormen dan de membrana propria van het capillair. Soms hebben binnen- en buitenlamel zich reeds eerder vereenigd en heeft een deel van het verwijde vaateinde een wand, die slechts uit een enkelvoudige membrana propria en endotheel bestaat evenals de capillairen.

De arterie dringt nooit ver in het vaatkluwen door; in de konijnennier ligt het verwijde arterieuiteinde zelfs meestal voor het grootste deel buiten den glomerulus.

Als wij het verder verloop niet kunnen vervolgen, is het Vas afferens soms moeilijk van het Vas efferens te onderscheiden. Het laatste begint met een verwijd gedeelte, dat echter vaak voor een groot deel een enkelvoudige membrana propria bezit.

b. Het capillairnet is in de gekookte coupes zonder moeite te vervolgen. De vertakking is buitengewoon rijkelijk en daar de capil-

lairen geen rechte gladde buizen, doch zeer onregelmatig gevormde holten zijn, met verwijdingen en insnoeringen, ontstaat er een uitermate grillig beeld. Waarschijnlijk vormen de lussen dicht bij de vaatpool nog een samenhangend netwerk; pas verder van het Vas afferens en efferens vinden wij de capillairnetten van verschillende kwabjes van elkaar gescheiden. Dicht bij de vaatpool en binnen de kwabjes ziet men overal anastomosen tusschen de verschillende vaatvertakkingen. Van dichotome vertakking is niets te zien. De opvatting van VIMTRUP (zie blz. 36), dat de capillairen zich zonder vertakking van een hoofdstam van het Vas afferens naar een hoofdstam van het Vas efferens begeven, is dus o.i. onjuist.

2°. Fijnere structuur.

a. De vaatwanden.

Het bestaan van een basaalmembraan in den capillairwand behoeft geen verdere bespreking. Moeilijker te beantwoorden is de vraag of deze overal continu doorloopt.

Wij treffen heele capillairgebieden aan, waar de scherp geteekende blauwe lijntjes overal ononderbroken doorgaan; maar wij zien ook steeds plekjes, waar opeens over korteren of langeren afstand de scherpe contour vervaagd is. Waar het capillair met bloed gevuld is, ziet men aan den inhoud, dat hier de capillairwand gewoon doorloopt. Misschien kunnen deze onduidelijke gedeelten daardoor verklaard worden, dat het dunne schijfje membrana propria niet loodrecht, maar schuin op 't vlak van de coupe staat, en wij niet de doorsnee, maar de zijkant zien. Dat vooral in menschen- en ook in hondenglomeruli de membranae propriae op verschillende plaatsen fijner, maar verdubbeld lijken, zal ook wel op dezelfde manier verklaard moeten worden; namelijk dat wij, doordat het schijfje van de membrana niet loodrecht op het vlak van de coupe staat, maar er in ligt, zoowel van het onder- als het bovendoorsnijdingsvlak een randje te zien krijgen.

Vooral in honden- en menschennieren zien wij capillairen, waarin van de omlijnende membranae propriae schotjes in het lumen afgaan, die de lumina in meerdere holten verdeelen. Waarschijnlijk krijgen wij deze beelden, doordat vaatvertakkingen zoo getroffen zijn, dat de vaatspoor ook juist in het vlak van de coupe valt. Gezien de zeer rijkelijke vertakking moet dit herhaaldelijk voorkomen. Of de basaalmembraan overal door endotheel bekleed wordt, is op grond van onze coupes niet uit te maken. De kookfixatie leent zich op de wijze, zooals wij ze tot nu toe uitvoerden (zie techniek)

slecht tot bestudeering van het celplasma. Terwijl het ons met de gewone fixatiemethode meest lukt langs een deel van de endotheelkerntjes een dun plasmazoompje te herkennen, is het in het gekookte materiaal niet mogelijk het bloedplasmaeiwit in het vaatlumen duidelijk van het celplasma te onderscheiden. Misschien is dit euvel door verandering van techniek te verbeteren (zie blz. 182).

Ook de beelden, die 1 en 2 μ dikke coupes van gewoon gefixeerd materiaal ons verschaffen, kunnen op de vraag of er een dun continu endotheelvliesje bestaat geen zekere oplossing geven.

Wij konden in coupes van niet gekookte nieren, waarin de membranae propriae soms ook te herkennen zijn (zie blz. 182) langs den binnenwand van de membranae propriae geen continu plasmalaagje waarnemen. Wel kunnen wij hierin zien, dat de endotheelkernen in normale nieren door een slechts zeer smal plasmazoompje zijn omgeven, dat zich naast de kernen bijna niet op de membranae propriae voortzet (zie afb. 3 en 23). Vooral bij konijnennieren zijn de kernen vaak niet geheel door een zoompje omgeven, doch ziet men maar aan één kant van de kernen een beetje plasma en soms lijkt het of een kern los tegen den wand ligt. Geheel vrij van den wand liggende kernen ziet men in normale glomeruli slechts bij uitzondering. Deze zijn dan meestal grooter dan de endotheelkerntjes en zijn door duidelijke plasmazoomen omgeven. Waarschijnlijk zijn het cellen uit het bloed. De vraag of er endotheelcellen voorkomen (hetgeen VON EBNER in 1899 nog ontkennend beantwoordde (zie blz. 35) is met één blik in het microscoop op te lossen. Ook de meening van v. MÖLLENDORF 1928, (zie blz. 33 en 37) dat de endotheelkernen wel voorkomen, doch slechts $^1/_{10}$ van alle glomeruluskernen uitmaken kan ook niet juist zijn. Wij zien de capillairen in onze coupes van gekookte nieren overal met het fijne blauwe lijntje van de basaalmembraan omzoomd en weten in ieder geval of wij met endo- of met epitheelkernen te doen hebben. Het blijkt nu, hetgeen ook op de photo's duidelijk te zien is dat er niet alleen endotheelkernen voorkomen, doch dat ook deze relatief talrijk zijn. Zij maken ruim $^2/_3$ van het geheele kernaantal uit. Men vindt in de glomeruluscapillairen zeker niet minder kernen, dan in de capillairen tusschen de tubuli. Het is ons onbegrijpelijk hoe v. MÖLLENDORF, die over een methode zou beschikken, welke de membranae propriae duidelijk kleurt, (hij geeft een schema van de capillairuitbreiding, dat geheel klopt met

hetgeen wij in coupes van gekookt materiaal zien) toch hieromtrent tot zulke andere conclusies komt.

De endotheel- en epitheelkernen hebben (iets wat door LANGHANS reeds uitvoerig vermeld is) een geheel verschillend aspect. Terwijl de endotheelkernen klein en met basische kleurstoffen donker gekleurd zijn, hebben de veel grootere epitheelkernen een lossere structuur. Vooral bij het konijn zijn de verschillen duidelijk: de endotheelkernen zijn hier meestal geheel rond en zeer intensief gekleurd. Toch is ook bij konijnennieren alleen aan gekookt materiaal steeds met zekerheid een endotheel- van een epitheelkern te onderscheiden, omdat er kernen voorkomen, waar de structuurkenmerken voor de herkenning onvoldoende zijn en alleen de intra- of extracapillaire ligging classificatie mogelijk maakt (zie ook blz. 143)

b. Tusschen de capillairen.

Ook op dit punt kan de gekookte coupe ons veel leeren. Dadelijk valt op, dat er nergens twee capillairlussen direct tegen elkaar aan liggen. Wat er zich tusschen bevindt, kunnen wij in de meeste coupes niet zien. Hier en daar zien wij een kern met het aspect van de epitheelkernen tusschen de capillairen in liggen, maar over de uitbreiding van het plasma, dat bij deze kernen hoort, kunnen wij niets met zekerheid vaststellen. Toch was het in enkele gevallen mogelijk het eiwit, dat zich in de kapselruimte bevond, van celeiwit te onderscheiden. Van konijnen konden wij geen materiaal krijgen, dat na koken geen storend eiwitneerslag in de kapsel vertoonde. De normale contrôle-konijnen, waarover ik beschikte, hadden alle een spoor eiwit, maar geen vormelementen in de urine. Van een hondennier en van enkele menschennieren verkreeg ik ten slotte praeparaten, waarin het eiwitneerslag slechts gering was en op de meeste plaatsen van het celplasma te onderscheiden. Deze praeparaten en ook de beelden uit 1 μ dikke coupes van gewoon gefixeerd materiaal (zie afb. 3) doen ons zien, dat bij mensch en hond de capillairen van een kwabje liggen in een samenhangende plasmamassa. In alle praeparaten krijgen wij den indruk, dat aan de peripherie van de kwabjes ieder capillair door een soms vrij breed, meestal echter slechts even zichtbaar plasmazoompje is omgeven. De meening van V. MÖLLENDORF, dat de membranae propriae slechts hier en daar door lange uitloopers van de epitheelcellen (welke hij adventitiacellen noemt) worden bekleed, kan ik dus niet bevestigen, doch evenmin met zekerheid tegenspreken. Niets in onze praeparaten wees er op, dat er zich

tusschen de capillairen nog bindweefsel bevindt. Of het plasma van de epitheelcellen de ruimten tusschen de capillairen geheel opvult of dat er een fijn spletensysteem in ieder kwabje wordt uitgespaard, dat de in het centrum van de kwabjes gelegen capillairen met de kapselholte in verbinding brengt, dit blijven vragen, waaromtrent onze coupes ons geen nadere gegevens verschaffen, daar de plasmastructuur niet zoo duidelijk te zien is, dat dichtgedrukte fijne spleetjes altijd herkend zouden worden.

Wij hebben bij onze beschrijving getracht om de vragen in het schema op blz. 38 gesteld, te beantwoorden voor zoover als dit aan de hand van onze praeparaten mogelijk was. Wij hebben hier alleen de gegevens omtrent den bouw van den glomerulus vermeld, en zijn niet verder ingegaan op de vraagstukken, die den inhoud van de glomeruluscapillairen betreffen. Daar dit kwesties zijn, die vooral belang hebben voor de pathologie van den glomerulus, zullen wij hierop nog nader terugkomen in hoofdstuk V.

LITERATUUR.

1	Brault et Courcoux. Rein.	Manuel d'Histologie pathologique, Tome 4, 1912.
2	Disse. Harnorgane.	v. Bardelebens Handb. der Anat. des Menschen, 1902.
3	Ebner von. Von den Harnorganen.	Koellikers Handb. der Gewebelehre des Menschen. 1899.
4	Gosset. Reins.	Traité d'anat. humaine (Poirier et Charpy) tome 5, 1907.
5	Hortolès. Recherches histologiques sur le glomérule et les épitheliums du rein.	Arch. de physiol. norm. et path. 13 : 75, 1881.
6	Hueter. Über Amyloid der Glomeruli.	Central bl. f. Allg. Path. u. Path. Anat. 19 : 961, 1908.

7	Hung See Lu. Über eine Methode zur Darstellung der Basalmembran.	Virch. Arch. 240 : 355, 1923.
8	Langhans. Über die Veränderungen der Glomeruli bei der Nephritis nebst einigen Bemerkungen über die Entstehung der Fibrincylinder.	Virch. Arch. 76 : 85, 1879.
9	Langhans. Über die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli und die acute Nephritis.	Virch. Arch. 99 : 193, 1885.
10	Möllendorf von. Die Dispersität der Farbstoffe. Ihre Beziehungen zu Ausscheidung und Speicherung in der Niere.	Anat. Hefte 53 : 159, 1915.
11	Möllendorf von. Einige Beobachtungen über den Aufbau des Nieren-glomerulus.	Ztschr. f. Zellf. u. Micr. Anat. 6 : 441, 1927.
12	Möllendorf von. Stöhr's Lehrbuch der Histologie.	1928
13	Renaut. Traité d'histologie pratique.	Tome 2, fasc. 2, 1899.
14	Schaffer. Lehrbuch der Histologie und Histogenese.	1922.
15	Vimtrup. On the number, shape, structure and surface area of the glomeruli in the kidneys of man and mammals.	Am. J. of Anat. 41 : 123, 1928.
16	Volterra. Über die Structur des Nierenglomerulus.	Ztschr. f. Zellf. u. Micr. Anat. 7 : 135, 1928.
17	Volterra. Einige neue Befunde über die Structur der Kapillare und ihre Beziehungen zur „sogenannten Kontractilität" derselben.	Ztschr. f. Inn. Med. 46 : 876, 1925.
18	Volterra. Über die Pathogenese der Nierenblutungen und ihre anatomische Ursache.	Zentralbl. f. Inn. Med. 47 : 857, 1926.
19	Zimmermann. Über das Epithel des glomerularen Endkammerblattes der Säugerniere.	Anat. Anzeiger 48 : 335, 1915.
20	Zimmermann. Der feinere Bau der Blutkapillaren.	Ztschr. f. Anat. u. Entw. gesch. 68 : 29, 1923.

HOOFDSTUK III

SPONTANE DIFFUSE GLOMERULO-NEPHRITIS BIJ DIEREN.

A. Literatuuroverzicht.

Wanneer wij pogen om een diffuse glomerulo-nephritis bij dieren op te wekken, dienen wij ons eerst rekenschap te geven of deze ziekte ook spontaan voorkomt bij de diersoort, waarmee wij experimenteeren. Indien dit inderdaad het geval is, moeten wij er voor waken, dat wij een eventueele spontane glomerulo-nephritis niet beschouwen als het resultaat van onze proefnemingen. Komt bij deze diersoort de glomerulo-nephritis niet spontaan voor, dan is natuurlijk de kans, dat wij deze onder experimenteele verhoudingen wel kunnen doen ontstaan, ook minder groot.

Het ligt voor de hand, dat men zich uit de veterinaire literatuur de noodige gegevens tracht te verschaffen.

Als men gewend is, dat schier ieder onderwerp uit de menschelijke pathologie aanleiding gegeven heeft tot een groot aantal beschrijvingen, beschouwingen en onderzoekingen, dan doet het merkwaardig aan te ontdekken, dat door de veeartsen aan de nierziekten van de dieren nog zoo weinig aandacht besteed is. Wij kunnen er dan ook niet mee volstaan de gangbare meening van de veterinaire geneeskundigen te vermelden. Iedere mededeeling over spontane nierafwijkingen, door onderzoekers bij hunne proefdieren ontdekt, is belangrijk.

Roth en Blosz (7) kwamen in 1922, na een overzicht van de veterinaire literatuur, tot de conclusie, dat spontane glomerulonephritis bij dieren niet voorkomt. Uit het volgende zal blijken dat deze meening niet meer te handhaven is.

1°. Bij het konijn. In het handboek van Joest over de Specielle Pathologische Anatomie der Haustiere (1923) vermeldt Henschen (1), dat interstitieele nephritis van het konijn beschreven is. Of glomerulo-nephritis voorkomt is niet zeker.

Seifried (6), die in Lubarsch-Ostertag's Ergebnisse de geheele speciëele pathologie van het konijn behandelt, zegt, dat van de nierziekten nog niets bekend is.

Mallory en Parker (4 en 5) deelden op de vergadering van de American Association of Pathologists in 1925 mede, dat zij een typische glomerulo-nephritis hadden waargenomen bij 4 van de 11 konijnen, die met zink vergiftigd waren; een afwijking, die de onderzoekers, hoewel zij de nieren van vele honderden konijnen hadden nagezien, nooit eerder waren tegengekomen. Later lukte het niet deze proef te herhalen. Zij nemen dus aan, dat hier een spontane glomerulo-nephritis in het spel was. Volgens de nauwkeurige beschrijving en de duidelijke microphoto's hebben wij hier met zware gevallen van typische diffuse glomerulo-nephritis te doen.

Vele onderzoekers vermelden dat zij bij konijnen dikwijls intrekkingen en lidteekens op de nieroppervlakte zagen. Algemeen wordt dit als het gevolg van een haardvormige interstitieele nephritis beschouwd.

2°. Bij den hond. Mc Nider (3), die door zijn onderzoekingen over uraannephritis (zie blz. 60) veel hondennieren onderzocht, komt tot de conclusie, dat spontane nierafwijkingen bij den hond geen uitzondering zijn. Van 237 honden hadden er 42 zieke nieren.

Dayton vond zelfs, dat meer dan de helft zijner honden nierafwijkingen vertoonden.

In 18 van de 43 gevallen van Mc Nider waren de nieren macroscopisch normaal, terwijl de microscopische afwijkingen soms reeds sterk uitgesproken waren.

Mc Nider zegt: „the changes in this early nephropathy consisted in an hyperplasia of fibroblasts, which usually occurs as a rather diffuse process throughout the capillary loops. Following the cellular hyperplasia there is the usual laying down of connective tissue, which had resulted in either obliterating the capillaries, or in leaving this structure with very greatly thickened walls".

Omtrent de aetiologie heeft Mc Nider geen vermoeden; hij gelooft niet, dat ontsteking de oorzaak was, omdat hij nooit, ook niet in de beginstadiën, ontstekingsverschijnselen waarnam. Opvallend gering waren de afwijkingen van tubuli en intertubulair bindweefsel. Ook zelfs in die gevallen, waar de nier klein en hobbelig was.

Volgens Mc Nider zou dus bij den hond frequent een glomerulus-

afwijking voorkomen, waarvan de menschelijke pathologie geen analogie kent.

Op een aantal teekeningen is van een afwijking aan de glomeruli niets te zien, alleen zijn de kapsels wat verdikt. Er is slechts één afbeelding, die veranderingen in den zin van glomerulo-nephritis vertoont. Door andere onderzoekers werd deze afwijking, welke Mc Nider beschrijft, blijkbaar nooit gezien.

Folkert Henschen (1) die de nieren van 250 honden onderzocht, vond bij $^1/_3$ macroscopische, bij $^3/_4$ van de dieren microscopische nierafwijkingen. Bij oude honden vond hij practisch nooit normale nieren. Verreweg de meest voorkomende nierafwijking was de lymphocytaire interstitieele nephritis. De acute vorm treedt bij tal van infectieziekten op; bij de hondenziekte, vooral als deze met pneumonie is gecompliceerd en bij endometritis is het een gewone complicatie. De groote meerderheid van de schrompelnieren bij den hond, zijn primair interstitieel.

Henschen vond bij de 250 honden, geen enkele acute glomerulo-nephritis; wel enkele, die als chronische geduid zouden kunnen worden, al was het zekere bewijs niet te leveren.

Henschen zegt, dat door andere veterinaire patholoog-anatomen bij den hond wel acute glomerulo-nephritis gezien is, die wat beschrijving en afbeelding betreft, geheel overeenstemt met de glomerulo-nephritis van den mensch.

Verschillende onderzoekers, die met honden experimenteerden, (o.a. Allen) vermelden, dat zij dieren met chronische nephritis hebben gezien; er wordt nooit bij gezegd of het een glomerulo-nephritis was.

Zelf vond ik onder 7 wat oudere honden er één met een chronische nephritis; ook deze was van het interstiteele type. (Nadere beschrijving zie blz. 54.)

Het staat dus wel vast, dat nierziekten bij den hond frequent zijn; in de meeste gevallen is het een interstitieele nephritis.

Diffuse glomerulo-nephritis komt ook voor.

Prof. Schornagel deelde mij mede, dat de bevindingen der laatste jaren, in het pathologisch-anatomisch instituut in Utrecht, er op wezen, dat diffuse glomerulo-nephritis bij den hond niet zoo zelden is, als de weinige mededeelingen in de literatuur doen vermoeden. Hij was zoo vriendelijk, mij van twee gevallen stukjes nier voor vergelijkingsmateriaal af te staan. De beschrijving hiervan vindt men op blz. 51.

HENSCHEN geeft ook een uitvoerig overzicht van de nierafwijkingen bij andere dieren. Daar de vergelijkende pathologie dikwijls belangrijke nieuwe gezichtspunten opent, laat ik een kort résumé hiervan volgen.

Bij de kat zijn de nierziekten even frequent, als bij den hond. Ook hier is het bijna steeds een interstitieele lymphocytaire ontsteking. Het voorkomen van glomerulo-nephritis zou niet zeker zijn. Dr. HOOGLAND toonde mij echter uit de verzameling van het Utrechtsche pathologisch-anatomisch Instituut een praeparaat van een kattennier met typische diffuse glomerulo-nephritis.

Dat ook bij wilde vleeseheters de lymphocytaire interstitieele nephritis niet zelden voorkomt, bleek bij het onderzoek van 35 van deze dieren (vos, wolf en beer); bij verscheidene vond men dezelfde aandoeningen als bij den hond en de kat.

Van de planteneters is het konijn reeds besproken.

Bij het paard komt de lymphocytaire nephritis zelden voor; de subacute en de chronische glomerulo-nephritis treft men dikwijls aan.

Bij het rund is de interstitieele lymphocytaire nephritis ook geen frequente ziekte. Alleen bij mestkalveren wordt deze ziekte gevonden in den vorm van de zoogenaamde witte nier.

Een acute glomerulo-nephritis van het rund is nog niet beschreven; de chronische vorm is reeds lang bekend als de groote witte nier.

Bij het schaap schijnt de interstitieele nephritis nog al veel voor te komen, o.a. als complicatie bij pokken.

Van glomerulo-nephritis zijn maar enkele gevallen bekend.

Bij het varken is de interstitieele nephritis frequent. Meestal ziet men den haemorrhagischen en den gemengd leuco-lymphocytairen vorm. Of er bij het varken ook diffuse glomerulo-nephritis voorkomt, vermeldt HENSCHEN niet, wel wijst hij op de haardvormige, die een gewone complicatie is van de vlekziekte.

Bij apen komen ook acute nephritiden en schrompelnieren voor; of hieronder glomerulo-nephritiden schuilen werd niet onderzocht.

In dit verband kan nog vermeld worden, dat KUCZYNSKI (2) in 1925 de geschiedenis vermeldde van een aap met longtuberculose, waarbij een acute glomerulo-nephritis optrad (oedeem en rest N verhooging). Bij pathologisch-anatomisch onderzoek kon de diagnose bevestigd worden (Fraaie afbeeldingen).

HENSCHEN meent, dat ook bij ratten, muizen en caviae glo-

merulo-nephritis voorkomt; zelf nam hij bij een cavia en bij een muis een typisch geval van chronische glomerulo-nephritis waar.

Zoover als uit de weinige onderzoekingen over de nierziekten bij dieren valt af te leiden, komt de glomerulo-nephritis bij alle dieren voor; zij is waarschijnlijk niet erg zeldzaam.

De primair interstitieele nephritis is bij de vleescheters buitengewoon frequent en komt als complicatie bij tal van infectieziekten voor. Wij moeten er dus op verdacht zijn, dat een eventueele glomerulo-nephritis groote kans loopt, door een interstitieele te worden gecompliceerd. Men zal zich dan meestal met de diagnose interstitieele nephritis tevreden stellen en een nauwkeurig onderzoek naar de glomeruli achterwege laten.

Misschien is dit ook de reden, waarom het aantal publicaties over glomerulo-nephritis bij den hond zoo klein is.

B. Eigen onderzoek.

1°. *Histologisch onderzoek van 2 gevallen van spontane diffuse glomerulo-nephritis bij den hond.*

Zooals uit het literatuuroverzicht blijkt, zijn er nog maar enkele gevallen van spontane glomerulo-nephritis bij honden en konijnen beschreven. De beschrijving van spontane konijnen-nephritis door Mallory is vrij uitvoerig. Zoover ik na kon gaan is bij de enkele gevallen van spontane glomerulo-nephritis bij den hond geen gedetailleerd onderzoek verricht, zoodat een vergelijking van experimenteele veranderingen met de spontane glomerulo-nephritis bij deze diersoort niet goed mogelijk is.

Prof. Schornagel, die mij mede deelde, dat volgens de ervaringen aan het pathologisch-anatomisch instituut van de veterinaire Hoogeschool, de spontane glomerulo-nephritis bij honden niet zoo zelden voorkomt, stond mij het materiaal van de twee volgende gevallen af ter bestudeering en ter vergelijking met de experimenteele nierafwijkingen.

Ik beschikte alleen over in paraffine ingesloten weefselstukjes. Het weefsel was in 20 % formaline in de broedstoof gefixeerd en via alcohol en xylol in paraffine ingesloten.

Het eerste geval had nummer A 465.

Voor den dood was bij dezen hond glucose en eiwit in de urine gevonden.

Microscopie van de nier: (hierbij hoort afb. 22). Tusschen tubuli en glomeruli zien wij bijna overal meer cellen dan in normale nieren, waar wij behalve de endotheelkernen der capillairen bijna geen kernen tusschen de tubuli vinden; slechts op enkele plaatsen kunnen wij van echte interstitieele celophoopingen spreken. Deze sterke celvermeerderingen bevinden zich vooral om de grootere vaten, niet speciaal periglomerulair. De cellen zijn voor het grootste deel éénkernige elementen met veel protoplasma, dikwijls is de kern excentrisch gelegen. Leucocyten treft men er bijna niet tusschen aan.

Tubulusveranderingen zijn in deze coupes niet voldoende te beoordeelen. Grove afwijkingen, zooals necrose en atrophie zijn er niet. De pisbuisjes bevatten geen bloed.

Het beeld van de glomerulus doet ons onmiddellijk denken aan de subacute extracapillaire glomerulo-nephritis van den mensch. De vaatkluwens zijn groot en bevatten weinig bloed; de afzonderlijke kwabjes zijn zeer scherp gescheiden te zien. De cellen, die de BOWMAN'sche kapsel, naar de zijde van het vaatkluwen begrenzen, zijn sterk vermeerderd en gezwollen.

Terwijl in normale hondennieren slechts hier en daar een kerntje langs de kapsel gevonden wordt, hebben wij hier in iedere glomerulus plaatsen, waar deze een één- of meerlagige rij vormen, zoodat wij de zoogenaamde halve manen krijgen. Wij zien verschillende vaatkluwens, die ergens met de kapsel of met deze celmassa's samenhangen. Nergens is de geheele kapselholte door deze halve manen opgevuld. Het uit bindweefsel bestaande gedeelte van de BOWMAN'sche kapsel is niet of maar weinig verdikt.

Organisatie van de halve manen ziet men ook slechts op enkele plaatsen. De capillairen van de vaatkluwens bevatten weinig bloed; zij liggen echter niet wijd open. Wij herkennen in de lussen niet veel leucocyten, doch zekerheid omtrent het aantal er van hebben wij niet. (Geen oxydasereactie).

In de capillairwanden zijn de membranae propriae vrij goed te onderscheiden (fixeering bij 37°, zie ook blz. 182). Wij zien zoowel binnen als buiten de membranae propriae dikwijls een vrij breed zoompje van een eosinophiele massa. Ook tusschen de capillairen treffen wij veel van dezelfde massa aan; meer dan wij in normale glomeruli tusschen de capillairen zien. Ook heeft het vooral in het centrum van de vaatkluwens een ander aspect dan het plasma van de tusschen de capillairen gelegen cellen gewoonlijk heeft. Het is veel meer homogeen en sterker eosinophiel. Waarschijnlijk hebben wij dus te doen met een begin van hyaline degeneratie.

De intracapillaire kernen zijn wat grooter en wat onregelmatiger van vorm dan normaal, en hebben grootendeels een blazig aspect. Om de meeste bevindt zich een weinig plasma en men vindt heel wat capillairen, die geheel door cellen gevuld worden.

Bij eenvoudige beschouwing krijgen wij den indruk, dat er zeker geen bijzondere kerndichtheid is. Nemen wij echter de vergrooting van de glomeruli in aanmerking en het feit, dat men vrij veel capillairlussen vindt, die door cellen opgevuld zijn, dan is de kernvermeerdering toch wel waarschijnlijk. Ook in de Vasa afferentia en efferentia zijn de endotheelkernen gezwollen en vermeerderd. Deze arteriolae liggen voor 't grootste deel wijd open en bevatten daarbij dikwijls geen bloed, maar een korrelige (eiwit)massa.

Mitosen vond ik niet, kernbeelden die op amitosen zouden wijzen zag ik evenmin.

Een belangrijke vermeerdering van de epitheelcellen (dekcellen) van de glomeruli is er niet; de halve manen zijn uitsluitend door vermeerdering van de kapselepitheliën ontstaan.

De intertubulaire capillairen hebben hier en daar gezwollen endotheelkernen door breede plasmazoomen omgeven. Op deze plaatsen liggen zij dikwijls wijd open, zonder dat zij bloed bevatten.

Het andere geval A 5708 betreft een hond, waar bij de sectie een endocarditis van de mitraal- en tricuspidaalkleppen gevonden was.

Microscopie van de nier: (hierbij hoort afb. 21).

De afwijking betreft hier in hoofdzaak de vaatkluwens; er is slechts geringe vermeerdering van interstitieele cellen; de tubuli vertoonen, zoover als dit bij met haemateine-eosine gekleurde coupes is uit te maken, geen grove afwijkingen; in vele tubuli bevindt zich bloed.

In de 2 μ dikke coupes krijgen wij zeer fraaie beelden. De membranae propriae van de capillairen zijn vrij duidelijk gekleurd, zonder dat de plasmastructuren veel geleden hebben (zie ook blz.182). Het blijkt nu, dat de meeste capillairen geen erythrocyten bevatten. De lussen hebben een vrij wijd lumen, dat gevuld wordt door een korrelige massa en cellen met breede plasmazoomen.

De kernen zijn groot en blazig, doch niet erg onregelmatig van vorm en onderling niet sterk verschillend. Er is geen rhexis en geen pyknosis. Mitosen of amitotische kerndeelingen zag ik niet. Op denzelfden grond als bij geval A 465 meenen wij hier een kernvermeerdering te moeten aannemen, veel sterker dan in het vorige geval. Ook hier herkennen wij weinig leucocyten. De epitheliën van de vaatkluwens zijn slechts weinig gezwollen. Evenmin zien wij zwelling of vermeerdering van de epitheliën langs den binnenkant van de kapsel van Bowman.

Zeer sterk zijn de Vasa afferentia en efferentia aangedaan. Sommigen zijn als het ware met groote plasmarijke cellen volgewoekerd. Ook de interstitieele capillairen vertoonen weer hier en daar dezelfde verschijnselen, die wij bij geval A 465 waarnamen.

De nierafwijkingen, die bij deze honden spontaan zijn, geven een anatomisch beeld, dat in alle opzichten overeenstemt met hetgeen wij kunnen waarnemen bij bepaalde nierziekten van den mensch.

Geval A 465 kunnen wij vergelijken met de subacute extracapillaire glomerulo-nephritis van den mensch, waarbij als regel ook wel verschijnselen van interstitieele ontsteking gevonden worden, hoewel zelden zoo sterk als bij dezen hond. Geval A 5708 stemt overeen met de acute intracapillaire glomerulo-nephritis van den mensch in een later stadium.

Vergelijken wij de glomerulusveranderingen, die ik bij hond 2 (zie blz. 163) door herhaalde roodvonkstreptococceninjecties kon

opwekken, met die van geval A 5708 dan kunnen wij geen principieele verschillen aanwijzen. Alleen is de ontsteking bij hond 2 in een meer acuut stadium en is er een begeleidende interstitieele nephritis.

2°. *Klinisch en pathologisch-anatomisch onderzoek van een geval van de zoogenaamde chronische interstitieele nephritis bij den hond.*

De proefdieren, waarmee ik mijn experiment deed, werden vooraf onderworpen aan een klinisch onderzoek, zooals de nierpatiënten in een interne kliniek ondergaan. Onder 7 volwassen honden, die ik aldus onderzocht, vond ik er één, die de verschijnselen van een schrompelnier vertoonde. Gezien het geringe aantal publicaties over de nierziekten van dieren, leek het mij de moeite waard ziektegeschiedenis en pathologisch-anatomisch onderzoek te vermelden.

Het betreft Hond 10 van mijn proeven (zie blz. 121).

Jonge hond, naar schatting ruim een jaar oud, schijnbaar gezond.

28 December: Urine: albumen positief (te weinig om volgens de methode van ESBACH te bepalen), glucose en urobiline negatief, sediment: geen roode bloedlichaampjes, geen cylinders.

Het valt op, dat het dier buitengewoon veel drinkt en urineert.

16 Januari: Als de hond een nacht zonder drinken opgesloten is geweest, urineert hij daarna 370 cc. licht gekleurde urine met soortelijk gewicht van 1008. Albumen zwak positief, sediment: behalve enkele hyalinecylinders geen pathologische bestanddeelen.

22 Januari: Ureumgehalte 0,53 Gr. per L., indican grenswaarde.

Van 23 Januari tot 2 Februari wordt dagelijks de bloedsdruk bepaald, tegelijk volgens de methode van ALLEN en pletysmographisch (zie blz. 197). Manchetbreedte 10,5 cM. De eerste zwakke tonen worden gehoord bij 210 mM. Hg., bij 180 ineens veel sterker, bij 185 zijn echter reeds enkele slagen sterker hoorbaar. Gelijk met iederen, duidelijk hoorbaren slag geeft de pletysmograaf een uitslag. De diastolische bloedsdruk kan auscultatorisch goed bepaald worden. Bijna alle dagen wordt dezelfde uitkomst verkregen n.l. 180/130.

28 Januari: Concentratieproef:

Vanaf 8 uur niets te eten of te drinken tot 16 uur, toen 200 cc. melk, daarna niets tot den volgenden ochtend 8 uur.

De hond heeft om 8 uur geürineerd, soortelijk gewicht 1005.

	om 11 uur	160 c.c.	urine	s.g. 1007
	„ 14½ uur	145 c.c.	„	s.g. 1008,5
	„ 19½ uur	200 c.c.	„	s.g. 1008,5
volgenden ochtend	„ 8 uur	200 c.c.	„	s.g. 1011
		705 c.c.	„	

Ureumgehalte is nu 0,9 Gr. per L., indicangehalte licht verhoogd.
De hond dronk hierna spontaan 650 c.c. water.
om 10½ uur 150 c.c. urine s.g. 1005.

Bij een volgende concentratieproef, waarbij het dier van 16 uur tot den volgenden morgen 8 uur niets te drinken kreeg, werd in de laatste portie urine een s.g. van 1013 bereikt.

Op grond van deze feiten stelden wij de diagnose op schrompelnier.

Gezien de onbetrouwbaarheid van de bloedsdrukbepaling (zie blz. 199) lieten wij de mogelijkheid van diabetes insipidus open, hoewel de lichte albuminurie en het verhoogde ureum- en indicangehalte hier tegen pleitten.

De hond werd verder nog voor eenige proeven gebruikt (zie proef blz. 119 en proef blz. 121). Op zijn toestand had dit geen invloed.

28 Maart: Ureumgehalte van het bloedserum 0,8 Gr. per L., indicangehalte licht verhoogd. Urine: s.g. 1006, albumen positief (te weinig om volgens Esbach te bepalen), sediment: geen roode bloedlichaampjes, enkele cylinders. Het dier wordt in chloroformnarcose gebracht, de vaatsteel van beide nieren onderbonden en de nieren verwijderd. Bij de obductie werden behalve aan de nieren, geen afwijkingen gevonden. Het hart is groot, doch door gebrek aan voldoende vergelijkingsmateriaal kon ik niet uitmaken hoeveel te groot.

De nieren lijken wat kleiner dan normaal. De oppervlakte is fijn granulair. De kapsel is verdikt en adhaerent met de onderlaag. Onder de kapsel bevinden zich enkele kleine cysten. De schors is sterk versmald, de vaten prominéeren licht op de doorsnede en liggen dicht opeen. Het weefsel voelt vast aan en bij het insnijden valt de sterke resistentie op.

Microscopie van de nier:

Een van de eerste dingen die in het oog valt, is het wijde lumen van alle tubuli; zoowel in het schors- als in het merggebied. Hier en daar ziet men ware cysteuze verwijdingen van de pisbuisjes. De tubuluscellen zijn weinig veranderd, slechts hier en daar ziet men lichte vettige degeneratie. „Hyalintropfige" degeneratie (fibrinekleuring volgens Pfister) komt niet voor.

In het schorsgebied vindt men, naast gedeelten met normale (behalve de verwijding) tubuli en glomeruli, haardjes, waar tusschen een weinig bindweefsel veel atrophische tubuli en glomeruli bij elkaar liggen. Dit bindweefsel is meestal niet zeer kernrijk en bevat slechts enkele leucocyten (oxydasereactie). Hier en daar vinden wij er kleine lymphocytenhaardjes in.

De sterkste afwijking ziet men in het merggebied. De tubuli zijn hier overal wijd uiteengedrongen door een groote massa kernarm bindweefsel, dat hier en daar breede strooken vormt, waarin geen tubuli te herkennen zijn. Zeker $^3/_4$ van het mergweefsel bestaat uit dit kernarme bindweefsel. Ontstekingsverschijnselen zijn hierin niet waar te nemen. Een groot deel van de glomeruli in de bindweefselarme schorsgebieden vertoonen geen afwijkingen. De capillairen liggen wijd open en zijn geheel met bloed gevuld. De kernen vertoonen een éénvormig beeld, de endotheelkernen zijn klein, rond en massief gekleurd; er omheen is geen of slechts een zeer smal plasmazoompje te herkennen. Het maakt niet den indruk, dat de endotheelkernen vermeerderd zijn. In praeparaten volgens de oxydase-reactie gekleurd, vindt men in de glomeruli slechts enkele of geen één leucocyt.

De glomeruli in de bindweefselhaardjes zijn sterk veranderd. Zij zijn klein, de kapsels zijn vaak concentrisch verdikt. De vaatkluwens zijn soms met de kapsel vergroeid. Op enkele plaatsen vindt men de epitheelcellen langs de BOWMAN'sche kapsel vermeerderd, zoodat men een samenhangende laag cellen krijgt. Dit is nergens zoo sterk, dat wij van halve manen mogen spreken. In het in formaline of ORTH'sche vloeistof gefixeerde materiaal, kan men de afzonderlijke lussen slecht onderscheiden. Bloed ziet men in deze vaatkluwentjes niet. De kernen liggen dicht opeen, zij zijn rond, massief en niet vergroot. Ook ziet men, daar waar dit te beoordeelen valt, geen breede plasmazoomen om de intracapillair gelegen kernen. In coupes van gekookt materiaal zijn in de meeste van deze veranderde vaatkluwens nog capillairwanden te herkennen, welke geheel gecollabeerd zijn en hier en daar een kern insluiten. Dit dicht opeen liggen van de bloedledige capillairen maakt, dat er een groote kerndichtheid is.

De het sterkst veranderde vaatkluwens zijn tot hyaline bolletjes geworden, waarin nog enkele kernen liggen.

Ontstekingsverschijnselen aan de glomeruli ontbreken dus geheel.

De vaten vertoonen geen afwijkingen in den zin van een arterio- of arteriolosclerose.

Wij hebben te doen met een vorm van schrompelnier, zooals wij die uit de menschelijke pathologie niet kennen. Waarschijnlijk is hier de vermeerdering van het interstitieele bindweefsel het primaire, waardoor bij schrompeling de tubuli bekneld worden. Een buisje, dat geheel wordt afgeknepen, atrophieert met den bijbehoorenden glomerulus. Het lijkt mij echter niet uit te sluiten dat een geheel afgeloopen pyelo-nephritis de oorzaak van een dusdanig veranderde nier kan zijn.

Deze nierafwijking, die overeenkomt met die welke als een chronische interstitieele nephritis beschreven wordt, schijnt bij den hond zeer frequent te zijn (zie blz. 49).

LITERATUUR.

1 HENSCHEN. Spec. Path. Anat. der Haustiere, herausgeg. v. Joest. Bd. III, 1e. H.

2 KUCZYNSKI und DOSQUET. Zweiter anatomischer Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis. Krankeitforschung 3 : 201, 1926.

3 MC NIDER. A pathological study of the naturally acquired chronic nephropathy of the dog. J. Med. Research 34 : 177, 1916.

4	Mallory and Parker. Experimental glomerulonephritis.	A. J. Path. 1 : 541, 1925.
5	Mallory and Parker. Spontaneous intracapillary glomerulonephritis in rabbits.	A. J. Path. 3 : 91, 1927.
6	Seifried. Die wichtigsten Krankheiten des Kaninchens.	Ergebn. Allgem. Path. Lubarsch-Ostertag 22, 1 : 432, 1927.
7	Roth und Blosz. Über die experimentelle Nephritis. (Glomerulonephritis).	Virch. Arch. 238 : 325, 1922.

HOOFDSTUK IV

EXPERIMENTEELE NIERAANDOENINGEN.

(LITERATUUROVERZICHT).

In de laatste 50 jaren heeft een nauwkeurige bestudeering de kennis van de glomerulo-nephritis in verschillende richtingen aanmerkelijk uitgebreid; symptomatologie, verloop en deels ook de pathologische anatomie zijn voldoende bekend.

Anders is het met de aetiologie en de pathogenese. Hieromtrent bestaan slechts veronderstellingen. Het resultaat van lange jaren klinisch en pathologisch-anatomisch onderzoek was niet meer dan een aantal hypothesen, die niet eens alle feiten verklaren en soms zelfs daarmee in strijd zijn.

Het is dus te begrijpen, dat men, waar klinische waarneming en pathologisch-anatomisch onderzoek in den steek lieten, naar andere wegen uitzag, om dit tekort in onze kennis aan te vullen.

Aan pogingen om bij een proefdier een nierafwijking te verwekken, welke met de glomerulo-nephritis van den mensch gelijk te stellen is, heeft het dan ook niet ontbroken. Het aantal publicaties op dit gebied is zoo groot, dat het ondoenlijk was om alle te lezen. Ik moet mij dus tot een kort overzicht beperken.

A. Nierafwijkingen verwekt door het toedienen van vergiften.

1°. *Uranium.*

Sinds de ontdekking van Chittenden en Lambert (15), dat het uraniumnitraat een electief schadelijke werking op de nier uitoefende is de „uraannephritis" door zeer vele onderzoekers bestudeerd.

Een zeer nauwkeurig onderzoek danken wij aan Suzuki (88) die in 1912 een uitvoerige studie over de experimenteele nier-

beschadiging publiceerde. Hij toonde aan, dat het uraan een electief tubulusgif is en dat het speciaal het gedeelte van tub. contortus voorafgaande aan de HENLESCHE lis aantast.

Door herhaalde uraaninjecties ontstonden ten slotte schrompelnieren, daar de tubuli op plaatsen, waar 't necrotische epitheel niet vlug genoeg door nieuws vervangen is, dicht groeien, waardoor de rest van de tubulus met de bijbehoorende glomerulus atrophieeren.

BAEHR (9), die evenals SUZUKI in het laboratorium van ASCHOFF werkte, wees er op dat in enkele gevallen na subcutane injecties ook de glomeruli afwijkingen vertoonden. Door het uraniumnitraat direct in de nierarterie in te spuiten, slaagde hij er in om in nagenoeg alle gevallen glomerulusveranderingen te verwekken. Bij de dieren, die eenige dagen na de inspuiting stierven, vertoonden de glomeruli het beeld van de coagulatienecrose; de endotheelkernen werden niet meer gekleurd, de vaten waren wijd en gevuld met een netvormige gestolde massa. In een deel van de gevallen was ook het Vas afferens met een zelfde netvormige, gestolde massa gevuld. Het epitheel was soms intact, soms echter eveneens necrotisch. Bij zware beschadiging werd de glomerulus wel door een bloedmassa vervangen.

Bij de dieren die in een later stadium dood gingen, zag men een duidelijke zwelling en proliferatie van epitheliën van glomerulus en kapsel, met vorming van syncytiale structuren en veelkernige reuzencellen; talrijke mitosen werden gevonden. De necrotische gedeelten werden tot hyaline massa's.

In het laatste stadium waren de capillairen en V. afferentia gedeeltelijk weer doorgankelijk; men zag sterke ectasieën van de capillairen en hāemorrhagieën in de kapselruimte.

In deze gevallen waren de tubulusafwijkingen gering.

In tegenstelling met de menschelijke glomerulo-nephritis vinden wij hier de afwijking scherp haardvormig begrensd. Als regel is zelfs het meerendeel van de glomeruli volkomen intact.

Massale necrosen en capillairectasieën, die in BAEHR's proeven het beeld beheerschen, komen bij de diffuse nephritis van den mensch niet voor.

Hoewel wij dus in enkele opzichten aan de menschelijke glomerulonephritis herinnerd worden, zijn de verschillen toch te groot om tot analogie te besluiten.

WIESEL en HESS (93 en 94) vonden, dat de konijnen het uraan beter verdroegen, wanneer zij na de uraantoediening (die intra-

peritoneaal geschiedde) de dieren dagelijks intraveneus adrenaline inspoten. Zoo kon in enkele maanden 150 m. Gr. uraniumnitraat gegeven worden. Merkwaardigerwijze bleek het uraan onder invloed van de adrenaline een veel grooter affiniteit tot de glomeruli te hebben. Ongeveer dezelfde afwijkingen die BAEHR beschrijft, werden ook hier verkregen; alleen schijnen hier de alteratieve veranderingen iets minder over de proliferatieve overwogen te hebben. Ook lukte het aan W. en H. om chronische stadiën te verkrijgen, waarbij tal van glomeruli in hyaline massa's veranderd waren. In geen der gevallen was bij deze proefdieren hartshypertrophie aan te toonen.

De schrijvers vermelden, dat in de acute stadiën „Blähung" van capillairlussen, vergrooting van de glomeruli en kernvermeerdering viel waar te nemen; van de latere stadiën worden geen proliferatieve glomerulusveranderingen beschreven.

Zij zijn op verschillende punten niet volledig in hun beschrijving. Of er leucocytenvermeerdering was, of de aandoening diffuus was en alle glomeruli aantastte wordt niet vermeld.

Deze in verschillende opzichten merkwaardige proeven zijn zoo ver ik kon nagaan niet op uitgebreide schaal herhaald.

ROTH en BLOSZ (76), die in 1923 op dezelfde wijze proefdieren met uraan en adrenaline behandelden, werkten met door coccidiosis verzwakte konijnen, die reeds na eenige injecties stierven. De glomerulusveranderingen waren hier zeer gering.

Vermeldenswaard zijn nog de gedurende jaren voortgezette proeven van MC NIDER (51 — 57), die zich vooral in physico-chemische richting bewogen. Hij wees er op, dat uraan op zeer ingrijpende wijze de stofwisseling beïnvloedt; het veroorzaakt o.a. acetonaemie en acidosis. Door toediening van alcali bleven bij jonge honden de nierafwijkingen ook na hooge doses uraan achterwege. Bij de beoordeeling van de oedeemvorming, die na de injecties van uraan soms optreedt, moet men met de stofwisselingsstoornissen rekening houden. Het oedeem mag zeker niet als argument gelden voor de analogie met de menschelijke nephritis.

Verder stelde MC NIDER vast, dat de gevoeligheid voor uraan met den leeftijd toeneemt; hoeveelheden, die door jonge dieren zonder bezwaren werden verdragen, waren voor oudere doodelijk. Speciaal bij jonge honden kon hij door herhaalde injecties ten slotte schrompelnieren verkrijgen, die niet nauwkeurig beschreven zijn, doch waarschijnlijk tot het tubulaire type gerekend moeten worden.

Als merkwaardig feit kan nog vermeld worden dat door bijna alle onderzoekers werd opgemerkt, dat de dieren na iedere injectie resistenter worden; om dezelfde afwijkingen te verwekken, moeten telkens grootere hoeveelheden worden toegediend.

2°. *Chroom.*

De nephrotoxische werking van het chroomzuur was reeds eerder bekend, dan die van het uraan. Nadat in 1876 GERGENS (35) toevallig bij den patiënt met chroomzuurvergiftiging sterke urineafwijkingen had vastgesteld, is de experimenteele chroomnephritis veelvuldig onderzocht. v. KAHLDEN (43), die een overzicht geeft van de literatuur tot 1890 en ook zijn eigen waarnemingen over de chroomvergiftiging vermeldt, komt tot de slotsom dat het chroom de glomeruli vrijwel onaangetast laat.

SCHLAYER (77, 78 en 79) en zijn medewerkers trachtten de nierbeschadiging, door verschillende giften veroorzaakt, op grond van functioneele afwijkingen te karakteriseeren. De nier van het normale konijn reageert op intraveneuze injectie van NaCl oplossing door sterke volumetoename en verhoogde diurese. Coffeine heeft hetzelfde effect. Door het dier tabaksrook in te blazen, wordt het niervolume kleiner.

Een groep giften, door SCHLAYER als tubulusgiften beschouwd, geven na injectie versterkte diurese. Bovendien is de reactie op coffeine, NaCl en tabaksrook versterkt. De urine bevat veel eiwit en cylinders en scheidt NaCl en joodzouten slecht uit. De vaatgiften veroorzaken oligurie; de niervergrooting en diurese na coffeine- en NaCl-injectie is gering; de urine bevat weinig eiwit, wel roode bloedlichaampjes; de melksuikeruitscheiding is sterk gestoord.

Het chroom bleek nu evenals het sublimaat een echt tubulusgift te zijn. TAKAYASU (91), die de nier na de functieproeven anatomisch onderzocht vond bij de chroomnier slechts geringe glomerulusveranderingen; behalve een zwelling van de kernen bij 60 % van de glomeruli en wat exudaat in de kapselruimten, waren de glomeruli normaal.

In het omvangrijke werk van SUZUKI (88) over de niergiften vinden wij ook de werking van het chroom uitvoerig beschreven. SUZUKI stelde vast, dat het chroomzuur electief het proximale en middendeel van de tubulus contortus beschadigt, in tegenstelling met het uranium, dat bij voorkeur het distale einde aantast. Aan de glomeruli waren geen afwijkingen.

Wiesel en Hess, die door combinatie van adrenaline en uranium (zie blz. 59) een uitgesproken glomerulusaandoening verwekken, konden met chroom door dezelfde techniek te volgen gelijksoortige afwijkingen verkrijgen. Er worden echter slechts enkele proeven vermeld. Zoover ik na kan gaan zijn deze onderzoekingen evenmin als die met het uraan op uitgebreide schaal herhaald.

3°. *Cantharidine.*

Ook het cantharidine heeft tot veel onderzoekingen aanleiding gegeven. Het is speciaal de school van Langhans, die op dit gebied verdienstelijk werk verrichtte. Wij vinden de nephrotoxische werking van het cantharidine het eerst vermeld in de dissertatie van Scharlowa, die in 1876 verscheen. Eveneens uit het pathologisch-anatomisch instituut te Bern, was het onderzoek van Ida Eliaschoff (27). In haar mededeeling ontmoeten wij dezelfde gedetailleerde beschrijving, die ons in de publicaties van Langhans van dien tijd treft. Zij stelde vast, dat het cantharidine geen afwijkingen geeft die vergelijkbaar zijn met de glomerulo-nephritis van den mensch. De glomeruluscapillairen waren niet dicht gewoekerd en goed met lijm op te spuiten, de epitheliën waren in pluispraeparaten niet afzonderlijk af te strijken. Een verklaring van de anurie was op anatomische gronden niet te geven.

Schlayer noemt het cantharidine als het prototype van de vaatgiften. Anurie, verlies van reactie op diuretica en vaatverwijdende prikkels kenmerkt de vergiftiging. Eveneens als Eliaschoff vindt ook Takayasu (91) bij het anatomisch onderzoek geen verklaring voor deze zware stoornis. De vaatlussen waren goed doorgankelijk. Wel was er een sterke zwelling van alle glomeruluskernen, die tot drie maal de normale grootte bereiken en blazig van uiterlijk zijn. Op de fraaie afbeelding is het verschil met een normale glomerulus duidelijk te zien.

Suzuki daarentegen vermeldt, dat hij bij de cantharidinevergiftiging aan de glomeruli in het geheel geen afwijkingen waarnam. Wel was er vacuolaire degeneratie van de tubulusepitheliën, speciaal aan het distale gedeelte van de „Hauptstücke".

Pearce (72) kon bij de cantharidinevergiftiging bij honden en konijnen wel uitgebreide tubulusafwijkingen aantoonen; behalve een hyperaemie waren de glomeruli normaal.

4°. *Arseen.*

Minder talrijk waren de onderzoekingen over het arseen, dat door

Schlayer en Takayasu ook tot de vaatgiften gerekend wordt. Het anatomisch beeld van de arseennier stemt volgens Takayasu ook met dat van de cantharidinevergiftiging overeen.

5°. *Jodium.*

Proeven van Ribbert (75), die na een injectie van Joodoplossing in de nierarterie, kortdurende celwoekeringen aan de glomeruli waarnam, konden bij herhaling (Baehr) niet bevestigd worden.

6°. *Urinezuur.*

Aufrecht (7), die aan het urinezuur voor het ontstaan van nierafwijkingen een groote rol toekent, spoot 2 caviae in met een suspensie van urinezuur in 2 % carbol. Hiermee werd een zwelling van de glomeruluskernen verkregen en de „Blähung" van een deel van de lussen. Foto's of teekeningen worden niet gepubliceerd; herhaling van deze proeven in het instituut van Fahr (33) verliepen negatief. (Henke—Lubarsch, deel VI$_I$ blz. 462.)

7°. *Indol.*

Ook met Indol is het niet gelukt glomerulo-nephritis te verwekken. Phocas (74), die bij patiënten met chronische nephritis een verhooging van de indoluitscheiding met de urine vaststelde, meende, dat deze stof voor het progressieve verloop aansprakelijk gesteld moest worden. De nieren van konijnen, die chronisch met indol vergiftigd waren, vertoonden uitgebreide afwijkingen aan tubuli en interstitiën. De glomeruli bleven echter nagenoeg vrij.

8°. *Slangengif.*

Veel belangrijker zijn de proeven met slangengif. De eerste onderzoekingen dateeren van 1902. Miura en Sumikawa (61), die konijnen intraveneus met kleine dosen gif van trimeresurus riukiuanus Hilgendorf (habu-gif) herhaaldelijk injiceerden, constateerden naast een diphteritische ontsteking van het maagslijmvlies uitgebreide afwijkingen van de nieren. Het meest in het oog loopende verschijnsel was de cystische verwijding van de glomeruluscapillairen.

Pearce (70 en 71), die bij konijnen crotalusgif inspoot, zag eveneens de met de bloed gevulde „cysten" in de glomeruli en sterke bloedingen in de kapsels. Behalve de organisatie van de bloedmassa's bij langer durende vergiftiging, werden geen proliferatieve pro-

cessen waargenomen. PEARCE wijst er op, dat ook de tubuli uitgebreide degeneratieve veranderingen vertoonen.

SUZUKI (89 en 90) vatte deze aanvankelijk weinig belovende onderzoekingen weer op. Evenals MIURA en SUMIKAWA werkte hij met habu-gif. Bij zware vergiftingen, die in enkele dagen letaal eindigden, vond hij weer de met bloed, fibrine en bloedplaatjes gevulde cysten, waardoor de rest van de glomerulus vaak gecomprimeerd werd. Bij de nieren, die sterk aangetast zijn, vindt men de cysten in $^1/_4$ van de glomeruli. In de kapselruimten vindt men een eiwitneerslag, soms ook roode bloedlichaampjes. Daarnaast echter valt bij sterker vergrooting op, dat een deel van de glomeruli bloedarm is, endo- en epitheelkernen zijn gezwollen, de luswanden zijn sterk verdikt. Ook van het Vas afferens zijn de endotheelkernen sterk gezwollen. Naast deze sterk veranderde glomeruli vindt men er, waaraan behalve een sterke hyperaemie niets bijzonders valt waar te nemen. Ook geheel normale glomeruli treft men aan.

Leven de proefdieren langer dan een week na de injectie, dan wordt de kernvermeerdering aan de glomeruli duidelijk; deze is gelijkmatig over een heele glomerulus of alleen gegroepeerd op enkele plaatsen. Dikwijls ziet men de vermeerderde endotheelkernen aan en in den gezwollen wand liggen. Soms is wand en lumen niet meer te onderscheiden en lijkt het of de kernen in een homogene protoplasmatische massa liggen. Het kapselepitheel vertoont hier en daar een lichte woekering. Aan de kleine arteriën ziet men, dat endotheel- en spierkernen te gronde gegaan zijn; daarnaast vindt men sterke kernwoekeringen. De tubuli vertoonen nagenoeg geen afwijkingen.

Bij deze minder heftige intoxicaties, waar de dood niet binnen de eerste week optreedt, vindt men geen cysten. Bij nog wat oudere gevallen krijgen de nieren een licht gegranuleerde oppervlakte; microscopisch vertoonen zij behalve de glomerulusafwijkingen uitgebreide atrophie van de tubuli; tusschen deze atrophische tubuli gewoekerd bindweefsel. Atrophische tubuli bevinden zich altijd in de buurt van beschadigde glomeruli. Van een duidelijke schrompelnier is geen sprake.

Door de konijnen eenige malen vrij groote hoeveelheden in te spuiten lukte het SUZUKI gevallen te verkrijgen, waar zich echte schrompelnieren ontwikkelden. De helft der proefdieren stierf echter voordat deze stadiën bereikt waren. Merkwaardig is, dat de konijnen, die na de injecties zwaar ziek waren, eerst geheel

herstelden en soms pas na maanden weer eiwit in de urine kregen, in gewicht achteruit gingen en ten slotte stierven. In deze nieren vindt men onscherp begrensde, haardvormige partijen van geatrophieerde tubuli, waartusschen veel kernrijk bindweefsel. In de geatrophieerde gedeelten zijn de glomeruluskapsels verdikt. De glomeruli zijn gecollabeerd, bevatten weinig bloed, hier en daar ziet men de luswanden verdikt. In de gebieden met betrekkelijk intact parenchym zijn ook bijna alle glomeruli aangedaan; zij vertoonen zwelling en verdikking van den luswand. De verdikte luswand is soms homogeen en door eosine sterk gekleurd. In de gezwollen luswanden is dikwijls kernvermeerdering, in de glomeruluskapsels en in de tubuli soms bloed aan te toonen. Behalve de atrophie vertoonen de tubuli geringe afwijkingen. Tusschen het atrophische parenchym is matige woekering opgetreden.

Door konijnen nog geringer dosen in te spuiten en daarna een nier te exstirpeeren gelukte het SUZUKI bij een groot aantal dieren schrompelnieren te verwekken. Vaak bleven de dieren maanden na de gifinjecties, gevolgd door nierexstirpatie gezond en verdubbelden soms in gewicht. Daarna trad eiwit in de urine op, de dieren werden ziek, aten slecht en gingen ten slotte na sterk gewichtsverlies ten gronde. Terwijl de afwijkingen aan de geëxstirpeerde nier steeds gering waren vertoonde de andere nier dezelfde afwijkingen, als in de vorige proefreeks verkregen waren.

SUZUKI meent nu in het verloop van deze proeven een analogie te zien met de ontwikkeling van de chronische glomerulo-nephritis van den mensch; hij meent, dat door de aanvankelijke glomerulusbeschadiging stoffen geretineerd worden, die op den duur aanleiding geven tot voortgang van het ontstekingsproces.

Hoe merkwaardig deze experimenten ook zijn, overtuigend zijn zij niet. In de eerste plaats is het niet zeker, dat de proefdieren aan een nierlijden ten gronde gingen. De albuminurie is het eenige klinische verschijnsel van de nieraandoening. Bloedsdruk, ureum en indicangehalte van het bloedserum zijn niet onderzocht. Hartshypertrophie werd niet gevonden. Ook uit verdere algemeene verschijnselen blijkt niet, dat de dieren uraemisch stierven.

Verder zijn de ontstekingsverschijnselen, die de glomeruli in de geheele ontwikkelingsreeks vertoonen, niet sterk uitgesproken. Behalve de steeds weer vermelde luswandverdikking en de matige haardsgewijze kernvermeerdering in dezen verdikten luswand, ontbreekt ieder kenmerk van de glomerulitis. Over leucocytenver-

meerdering wordt niet gesproken, „lusblähung" wordt niet genoemd. Evenmin wordt duidelijk vermeld of de aandoening diffuus was en dus van „alle glomeruli alle lussen" — zij het dan ook in verschillenden graad — aantastte. Wij moeten verder in aanmerking nemen, dat de capillairwanden van eenzelfde nier in coupes met verschillende techniek gemaakt, soms een geheel ander aspect hebben (zie blz. 139); een geringe vermeerdering van kernen is moeilijk vast te stellen. Jammer is het, dat afbeeldingen, die hier omtrent den aard van de afwijking meer zekerheid hadden kunnen geven, geheel ontbreken. De waarde, die men aan deze onderzoekingen moet toekennen, berust geheel op het vertrouwen in de ervaring en den critischen geest van SUZUKI.

MASAKI IWAMOTO (41), die de proeven van SUZUKI herhaalde, komt tot dezelfde resultaten. De glomeruli vertoonden in het acute stadium een sterke hyperaemie, lichte vermeerdering en zwelling van endo- en epitheliën en zwelling van den luswand. Verder waren er cystische capillairverwijdingen, soms één, soms meerdere in een glomerulus. In het chronische stadium waren de afwijkingen aan de glomeruli beperkt tot zwelling en lichte vermeerdering van endo- en epitheelkernen en verdikking van den luswand. De capillairen waren vernauwd, zelden gecollabeerd, de cellen van de BOWMANsche kapsel gezwollen.

De afbeeldingen, die de beschreven afwijkingen moeten demonstreeren zijn weinig overtuigend. Slechts één glomerulus is voldoende scherp en voldoende vergroot afgedrukt; de dikte van de coupe is hierbij niet vermeld. Deze glomerulus, waaraan volgens de begeleidende verklaring alle afwijkingen te zien zijn, komt geheel overeen met den doorsnee glomerulus, die men in 5 μ dikke coupes van in formaline gefixeerde normale konijnennieren aantreft. De praeparaten van in formaline gefixeerde konijnennieren vertoonen dikwijls een vrij sterke schrompeling van de glomeruli, zoodat de capillairen vrijwel dicht zitten en luswanden niet te zien zijn. Op de bovenvermelde afbeelding zijn ook slechts enkele luswandjes te herkennen, deze zijn niet verdikt, doch als fijne lijntjes te volgen.

Bij een proefreeks, waarbij IWAMOTO de konijnen eenige malen een kleine dosis Hàbu-gif ingespoten en daarna op gezette tijden urine en bloed onderzocht had, werden de experimenten van SUZUKI bevestigd. Ook hier een voorloopig herstel, daarna opnieuw eiwit en soms erythrocyten in de urine. Het bleek nu, dat de dieren, die

anatomisch uitgebreide nierveranderingen hadden, ook functioneel stoornissen vertoonden. De phenolphtaleineuitscheiding was licht tot matig gestoord. Het ureumgehalte van het bloed was verhoogd. Dat deze verhooging meer op verhoogde vorming dan op retentie berust, blijkt uit het feit, dat met de urine niet minder ureum werd uitgescheiden. Ook ging de urine, die anders (door de voeding) sterk alcalisch was, in dit stadium zuur reageeren, hetgeen in verband met het gewichtsverlies een sterke eiwitafbraak doet vermoeden.

B. Nierafwijkingen verwekt door overbelasting van normaal nierweefsel. Exstirpatie van meer dan de helft van het nierweefsel.

Reeds in 1871 slaagde Taffier er in om bij zijn proefdieren meer dan 1½ nier weg te nemen zonder dat dit noodzakelijk den dood ten gevolge had.

Daarna is deze proef door vele onderzoekers herhaald en de aldus behandelde dieren op alle mogelijke wijzen onderzocht.

Belangrijk is de mededeeling van Pässler en Heineke (69). Zij vonden, dat na een dergelijk uitgebreide exstirpatie van nierweefsel, bij dieren die lang genoeg leefden, een lichte maar duidelijke hypertrophie van de linker ventrikel was aan te toonen. Ook vonden zij een verhoogden bloedsdruk. Deze werd vastgesteld aan de Arteria femoralis; hoe wordt niet precies beschreven, doch het geschiedde met een directe methode (zie blz. 187). Deze methodiek en het kleine aantal bepalingen maakt de uitkomst van weinig belang. De niersecretie geleek op die bij de schrompelnier; er werd veel urine met laag soortelijk gewicht geproduceerd.

Allen, die met een aantal medewerkers, volgens een vast plan, een uitgebreid onderzoek over de nierpathologie begonnen is, heeft de bestudeering van het proefdier, waarbij het nierweefsel sterk gereduceerd is, als uitgangspunt gekozen.

In een reeks publicaties (2, 3, 48, 49, 59 en 60) worden de uitkomsten van de laatste jaren meegedeeld. Zij bevestigden de onderzoekingen van Pässler en Heineke grootendeels. Zij konden bij hun honden zooveel nierweefsel wegnemen, dat deze zich geheel gedroegen als individuen met schrompelnieren. De dieren hadden polyurie, nycturie, laag s.g. van de urine, voortdurende albumi-

nurie, beperkt concentratievermogen en vertraagde wateruitscheiding. De bloedsdruk was slechts licht verhoogd, hartshypertrophie kon niet worden aangetoond. Op den duur hypertrophieerde de nierrest meestal dusdanig, dat de nier weder geheel tegen zijn taak was opgewassen. Ging men de nier, die nog juist genoeg functioneerde, overbelasten, door de honden veel vleesch te geven, dan ontstond er sterke albuminurie en zelfs haematurie, de rest N van het bloed steeg tot hooge waarden, en de bloedsdruk werd eveneens van 20—27 m.M. Hg hooger. Als men daarna door eiwit en een zoutarm dieet de nier zoo veel mogelijk rust gaf, herstelde het nierweefsel zich in korten tijd en was spoedig weer tot dezelfde functie in staat als voor de overbelastingsproef.

Door honden werd een reductie van het nierweefsel van iets meer dan 75 % op deze wijze verdragen; bij geiten kon zelfs 80—90 % geëxstirpeerd worden. Werd echter te veel weggenomen dan ontstond albuminurie, haematurie en verder het ziektebeeld van de gedecompenseerde schrompelnier. Het ureumgehalte van het bloed steeg tot hooge waarden; de regeling van het zuurbasenevenwicht was verstoord. De nier scheidde steeds een licht alcalische urine uit, de dieren werden acidotisch, de bloedsdruk steeg en de dieren stierven uraemisch.

Histologisch onderzoek van het resteerende nierweefsel bracht geen afwijkingen aan het licht. In een van de publicaties wordt vermeld, dat een nauwkeurig histologisch onderzoek nog op het programma staat.

Buss (14), die in het laboratorium van Aschoff werkte, heeft dit tekort in onze kennis aangevuld. Aanleiding tot dit onderzoek waren de ontstekingsverschijnselen van de glomeruli, die bij de benigne sclerose vaak in geringen graad optreden. Fahr (33) meent, dat deze ontstaan door de geretineerde stoffen, die een prikkelende werking zouden uitoefenen. Teneinde deze opvatting experimenteel te toetsten werd bij ratten en honden het nierweefsel tot op minder dan $^1/_4$ gereduceerd. De proefdieren gingen deels uraemisch ten gronde, voor een deel herstelden zij, waarbij de nierrest hypertrophieerde. De nierrest werd histologisch onderzocht in paraffinecoupes van 5—10 μ. Bij de proefdieren, die tijdens het leven een verhoogd ureumgehalte van het bloed gehad hadden, vond men een sterke hyperaemie van glomeruli en interstitieele capillairen. De glomeruli waren groot, vulden de kapselruimten geheel. De epitheelkernen waren vermeerderd en gezwollen, de lus-

wanden niet verdikt. Met de oxydase-reactie bleek het aantal leucocyten normaal. Behalve de vermeerdering van de epitheliën was er niets, dat op ontsteking wees.

C. Nieraandoeningen door abnormale voeding.

De resultaten van de proefnemingen, waarbij men proefdieren door een dieet van abnormale samenstelling ziek tracht te maken, zijn voor de kennis der experimenteele nephritis van weinig belang. De meeste onderzoekingen waren er op gericht om atherosclerose bij de dieren te verwekken.

Ignatowski (40), die den invloed van vleesch, eieren en melkvoeding bij konijnen het eerst onderzocht, stelde bij de proefdieren, die lang dergelijke abnormale bestanddeelen in de voeding gehad hadden, uitgebreide afwijkingen vast; levercirrhose, arteriosclerose, lymphocytaire infiltraten in de nier en bovendien een parenchymateuze „nephritis" waren hiervan de belangrijkste.

Ook Fahr (31) verkreeg beelden, die veel op athero-sclerose geleken. Hij kon, hoewel met een weinig betrouwbare methode (zie blz. 188) bij de abnormaal gevoede dieren een bloedsdrukverhooging vaststellen.

Steinbisz (86) die zijn konijnen lever voederde, verkreeg ook uitgebreide atheromateuze processen in de arteriën. Hij beschrijft slechts onbeteekenende nierafwijkingen.

Van Leersum (45 en 46) vond, dat de abnormale voeding wel bloedsdrukverhooging geeft, maar geen athero-sclerose verwekt. Bij normale contrôle konijnen vond hij even vaak atheromateuze afwijkingen als bij de dieren uit zijn proefreeks.

M. Schmidtman (80, 81, 82 en 83), die konijnen, naast plantaardige voedsel, leverpoeder voederde, kon bij deze proefdieren bloedsdrukverhooging aantoonen. Alle vertoonden uitgebreide atheromateuze veranderingen in de groote arteriën. Hoe hooger de bloedsdruk tijdens het leven geweest was, hoe zwaarder de laesies bij de obductie bleken te zijn.

Door een reeks onderzoekers, die deze proeven met eenige modificaties herhaalden, werden meestal dezelfde uitkomsten verkregen. Merkwaardig is de publicatie van Dominguez (21), die nadat hij een uitgebreide ervaring over bloedsdrukmeting bij konijnen, volgens de methode van Van Leersum, had verworven, een onderzoek instelde naar den invloed van de voeding met eidooier op den

bloedsdruk. Atheromateuze processen kon hij gemakkelijk verwekken; de konijnen hadden echter geen verhoogden bloedsdruk. Dominguez meent, dat de andere onderzoekers onvoldoende rekening hielden met de groote veranderingen in bloedsdruk, die spontaan bij normale konijnen optreden (zie blz. 188).

Moise and Smith (62) gaven aan ratten, waarvan een nier was weggenomen, een caseinerijk dieet en zagen, dat bij de dieren, die langen tijd abnormale voeding gebruikt hadden, diffuse nierveranderingen optraden. De glomeruli vertoonden woekeringen van het epitheel van de Bowmansche kapsel, adhaesies met den kapselwand en een gedeeltelijke fibrose van het vaatkluwen. (Adhaesies en hyalinisatie op de duidelijke photo's goed te zien.)

Nuzum (64, 65 en 66) verrichtte zijn proeven bij 4 groepen van 12 konijnen. Eén groep diende als contrôle, één groep kreeg een voeding die voor 20 % uit lever en voor 20 % uit caseine bestond, de derde groep had een haverdieet en de laatste groep werd gezet op een proteinerijk dieet, dat hoofdzakelijk bestond uit sojaboonen. Bij de dieren met lever en met havervoeding was de urine sterk zuur; bij de groep, die sojaboonen kreeg, was deze sterk alcalisch.

De 3 proefdiergroepen vertoonden bloedsdrukverhooging (methode Schmidtman), albuminurie en verhooging van het reststikstofgehalte van het bloed.

Na 720 dagen werden de dieren gedood. Bij de drie groepen werden dezelfde afwijkingen gevonden. De meeste dieren vertoonden sclerosis van de aorta en uitgebreide nierveranderingen. Bij de contrôledieren werd dit niet gevonden.

De nierafwijkingen bestonden uit interstitieele rondcelinfiltraten, verwijding van de tubuli en afplatting van de tubulusepitheliën, een verdikking van de vaten in de schors en van de glomeruluscapillairen en kernvermeerdering in de glomeruli. Deze kernvermeerdering was diffuus. Van deze afwijkingen is op de onduidelijke afbeeldingen (photo's) niets te zien. Men vraagt zich hier weer af: hoe is deze kernvermeerdering vastgesteld, berust dit alleen op een indruk en biedt de ervaring van den onderzoeker voldoende waarborg voor de juistheid van zijne bevindingen?

Osborn, Mendel, Park en Winternitz (67), die eveneens een overmatig eiwitrijke voeding gaven aan de ratten, vermelden ook de verdikking van de Bowmansche kapsels en adhaesies tusschen kapsel en vaatkluwen.

In een recente publicatie van Newburgh en Curtiss (63) worden uitgebreide proeven vermeld met ratten, welke verschillende soorten van eiwitrijke voedingsmergsels kregen. Bij alle dieren, die langeren tijd eiwitrijk voedsel gebruikten, trad albuminurie en cylindrurie op. Bij het pathologisch-anatomisch onderzoek werden uitgebreide degeneratieve tubulusveranderingen waargenomen. Daarnaast interstitieele fibreuze haardjes met veel rondcellen. Glomerulusveranderingen, bestaande uit verdikking van de Bowmansche kapsels en fibrose van een deel van de vaatkluwens, vond men alleen bij de ratten, waarvan het voedsel voor meer dan 30 % uit gedroogd rundvleesch bestond. Met een dieet, dat 70 % caseine bevatte, werden zelfs na maanden nog geen glomeruluslaesies verwekt.

Tegenover deze positieve resultaten, zij het dan ook van bescheiden aard, staan de negatieve uitkomsten van een aantal andere onderzoekers.

Anderson (4 en 5), die konijnen met vleesch en groen voer voederde, nam behalve een hypertrophie van glomeruli geen afwijkingen aan de nieren waar. Ook wanneer hij bij de aldus gevoedde dieren eerst 65 % van het nierweefsel door operatie verwijderd had, ontstonden er aan de nierrest geen pathologische veranderingen.

In tegenstelling met de bevindingen van andere onderzoekers (Mark, Allen) (zie blz. 67), die proeven deden op honden, kon Anderson bij de geopereerde konijnen geen bloedsdrukverhooging vaststellen.

Jackson en Riggs, (42) die ratten gedurende 10—20 maanden een dieet gaven dat 76 % caseine bevatte, vonden alleen hypertrophie van de nieren.

Addis, Mc Kay en Mc Kay (1) zagen evenmin bij hun ratten, die gedurende de helft van den normalen levensduur voedsel kregen, dat voor 70 % uit caseine bestond, afwijkingen in de nieren. Ook was de urine tijdens het verloop van de proef altijd normaal.

D. Nierafwijkingen door Röntgenbestraling.

Ook hierover is weer een uitgebreide literatuur ontstaan. Daar het meeste hiervan in de Röntgenologische tijdschriften verscheen, kon ik een belangrijk deel hiervan niet in de oorspronkelijke publicaties nalezen. Een uitvoerig literatuuroverzicht (tot 1926) geven Hartman, Bolliger en Doub (37, 38 en 39). Zelf deden

de schrijvers uitgebreide experimenten over de veranderingen, die zich na Röntgenbestraling in de nieren ontwikkelen. Zij deden proeven op honden, die volgens gebruikelijke klinische methoden onderzocht, vooraf geen verschijnselen van nierziekte vertoond hadden.

Bij een aantal dieren werd de nierstreek zeer krachtig bestraald. Deze stierven na enkele dagen. Bij de sectie bleken de nieren sterk hyperaemisch met bloedinkjes tusschen de tubuli. Het epitheel vertoonde uitgebreide degeneratieve veranderingen, de glomerulus-capillairen waren met bloed overvuld, in een aantal was er „infiltration by round and wandering cells". Op een duidelijke afbeelding (photo) van een dergelijken glomerulus, krijgt men wel den indruk van kernvermeerdering, verder ziet men karyorrhexis en pyknosis. (Dikte van de coupe wordt niet vermeld,)

Bij minder intensief bestraalde dieren, die van 4—8 weken de bestraling overleefd hadden, zag men in de nieren een atrophie van de tubuli; de glomeruli waren klein en er was „an increase of pink-staining hyaline stroma at the expense of the capillaries".

Het chronische stadium werd bereikt door dieren, die na 3 maanden of langer aan de gevolgen van de bestraling stierven. Het meerendeel hiervan ging aan nierinsufficientie te gronde. Hier vond men de nieren sterk verkleind met smalle schors. Bij microscopisch onderzoek bleken de tubuli grootendeels verdwenen, het interstitieele bindweefsel sterk vermeerderd. Het minst veranderd waren de glomeruli; behalve verdikking van de kapsels en gedeeltelijke hyalinisatie van een aantal vaatkluwens vertoonden deze geen afwijkingen.

De bloedvaten, van de art. renalis tot de kleinste arterietjes, hadden een sterk verdikten wand; speciaal de intima is te breed „and many undergo complete endarteritis". Wat onder „complete endarteritis" precies verstaan wordt, is niet duidelijk. Op de photo's zijn de arteriolae met verdikten en deels gehyaliniseerden wand goed waar te nemen.

In eenige latere publicaties wordt speciaal aan het functioneele onderzoek van de zieke nieren aandacht besteed. Het blijkt, dat de honden met de chronische Röntgennephropathie een symptomencomplex vertoonen, hetgeen overeenstemt met dat, dat wij bij de menschelijke chronische nephritis kennen: zij hadden albuminurie, microscopische haematurie, polyurie met laag s.g. van de urine, verhoogden bloedsdruk, hartshypertrophie en in de eind-

stadiën verhoogd reststikstof- en creatininegehalte van het bloedserum.

Gabriel (34), die ongeveer op dezelfde wijze werkte als Hartman komt tot dezelfde resultaten. Ook hij wijst op de sterke vaatveranderingen; met speciale elastinekleuring zag hij een hyperplasie van de elastica ook in de kleinere vaten.

Domagk (19), die met konijnen experimenteerde, zegt, dat men niet mag aannemen, dat een glomerulusafwijking de primaire laesie is, die ten slotte tot de schrompelnier leidt. Een typische glomerulo-nephritis werd nooit waargenomen. Ook de vaatafwijking kan niet de oorzaak zijn van de uitgebreide schrompelingsprocessen. Opvallend was het, dat terwijl er eenigen tijd na de bestraling uitgebreide tubulusveranderingen optraden, de glomeruli zelfs in de eindstadiën nog opvallend weinig afwijkingen vertoonden.

E. Nierafwijkingen door bacteriën of bacterieproducten.

Het verband tusschen bacteriëele processen en glomerulonephritis is onloochenbaar. Een groot deel van de nephritiden treedt tijdens of in aansluiting aan infectieziekten op; men komt er zelfs toe om aan te nemen, dat in de pathogenese van de diffuse glomerulo-nephritis het infectieuze moment een onmisbare factor is.

Niet te verwonderen is het, dat men trachtte den weg der natuur te volgen en langs experimenteelen weg met bacteriën of hunne toxinen, bij het proefdier dezelfde nierafwijkingen te verwekken, die bij den mensch optreden.

Deze experimenten zijn evenwel technisch veel moeilijker dan die, waar men door toediening van goed gedefinieerde giftige stoffen het doel trachtte te bereiken. Het sterke verlies van virulentie van bacteriën buiten het levende organisme, de onbekendheid met de toxische stoffen, die bacillen in verschillende media produceeren, de onstandvastigheid van deze stoffen maken de proefverhoudingen steeds onzeker. Een uitzondering vormt misschien het diphterietoxine. Hier hebben wij te doen met een in eigenschappen constant, quantitatief goed te bepalen gif, voor deze experimenten geheel vergelijkbaar met een stof als het uraan of een van de andere vroeger besproken niergiften.

De bereikte resultaten staan echter niet in verhouding tot de

groote reeks proefnemingen, iets wat ook wel te verwachten was. Terwijl de nephrose, de degeneratieve tubulusaandoening, in het verloop van de diphterie een veelvuldig voorkomende complicatie is, behoort een glomerulo-nephritis bij deze ziekte tot de uitzonderingen. FAHR (32) vond bij 110 patiënten, die aan diphterie stierven, slechts éénmaal een acute glomerulo-nephritis en in dit geval was een neveninfectie met streptococcen niet uit te sluiten.

Reeds kort na de ontdekking van het diphterietoxine werd gewezen op de veranderingen, welke gevonden werden in de nieren van proefdieren, die met dit toxine ingespoten waren. De oorspronkelijke publicaties van ROUX en YERSIN en SPRONCK (84 en 85), de eerste over dit onderwerp, heb ik niet kunnen bemachtigen.

BABES (8) vond bij konijnen, die aan een experimenteele infectie met diphterietoxine te gronde gegaan waren, uitgebreide degeneratieve veranderingen aan de tubulusepitheliën; de glomeruli waren hyperaemisch en soms wat celrijk.

v. KAHLDEN (43) spoot gesteriliseerde diphterieculturen subcutaan bij konijnen in en onderwierp de nieren van de meestal binnen enkele dagen gestorven dieren aan een nauwkeurig onderzoek. De afwijkingen beperkten zich tot degeneratieve tubulusveranderingen: de glomeruli waren volkomen intact.

BAILEY (11) spoot het diphterietoxine intraveneus in; hij gaf een hoeveelheid, die nagenoeg altijd in 4—26 dagen doodelijk was. De nieren bleken bij de sectie meest licht gezwollen en vertoonden karakteristieke roode spikkels, die soms dicht gezaaid waren.

Bij microscopisch onderzoek werd in bijna alle gevallen een zwelling en desquammatie van het endotheel van de arteriae en en venae, en talrijke niet obtureerende thromben in deze vaatjes gevonden, in de glomeruli zag men capillairnecrosen en haemorrhagieën. Soms was er om deze laesies een ophooping van polynucleaire cellen.

Verder was er in de vaatkluwens sterke karyorrhexis, pyknosis, „and in some cases a swelling and apparently early cellular proliferation". Het tubulaire apparaat vertoonde de uitgebreide degeneratieve veranderingen, die ook door andere onderzoekers beschreven worden. De bijgevoegde afbeeldingen demonstreeren de degeneratieve glomerulusveranderingen zeer fraai; proliferatieverschijnselen kunnen er niet op worden waargenomen.

FABER (28), die korten tijd later de uitkomsten van een groote

proefreeks mededeelt, experimenteerde eveneens met konijnen. Hij spoot intraveneus $^1/_2$ tot $2^1/_2$ toxine-eenheid per K.G. lichaamsgewicht in. De dieren, die met kleine hoeveelheden behandeld waren, werden na 3 dagen gedood; de hoogere doseeringen veroorzaakten steeds den dood binnen 3 dagen. Na injectie van $^1/_5$ tot $^1/_3$ eenheid per K.G. vond FABER in de glomeruli „evidences of both nuclear and protoplasmic irritation and injury, such as multiplication of the nuclei and swelling of the cytoplasm of the glomerular endothelium". De tubulusafwijkingen zijn in deze gevallen nog gering.

Bij hoogere doseering worden de glomerulusafwijkingen intensiever, de vaatkluwens worden groot, pyknose en karyorrhexis zijn sterk uitgesproken. Ook de endotheelcellen van de intertubulaire capillairen vertoonen pyknotische kerntjes. De epitheelcellen van de glomeruli daarentegen zijn normaal gebleven. Bij injectie van $^4/_5$ toxine eenheid per K.G. traden er kapselhaemorrhagieën op. Bij nog hooger doseering verkreeg men necrotische capillairen gevuld met thrombotische massa's.

Leucocytenvermeerdering ontbrak ook in die gevallen, waar de overige afwijkingen sterk uitgesproken waren.

Er zijn aan deze publicatie eenige goede microphoto's toegevoegd. Jammer genoeg wordt er niet bij vermeld hoe dik de gephotografeerde coupes waren. De glomerulus, die ter demonstratie van de kernvermeerdering wordt afgebeeld, vertoont zeker geen sterke kernvermeerdering. De afbeelding, die de beschreven zwelling van de endotheelcellen moet verduidelijken, is zoo onduidelijk, dat er geen enkele endotheelcel met zekerheid te herkennen valt. Er is een duidelijke photo van een glomerulus met leege, verwijde lussen. De luslumina zijn zeer duidelijk; de endotheelkerntjes, rond en klein, liggen tegen den wand, zonder dat er om heen plasma te herkennen is; geheel zooals wij dit in normale konijnennieren waarnemen. Wel zijn de lussen wat wijd en ik geloof niet, dat een dergelijke „lusblähung" in geheel normale nieren wordt aangetroffen. In lichten graad ziet men het ook in normale nieren dikwijls. De „Blähung", die de photo demonstreert, is slechts matig sterk. Behalve in het onderschrift vindt men niets vermeld van het voorkomen van ledige, wijde lussen in de zieke glomeruli.

WOLFF (95 en 96) vergeleek de nierafwijkingen, die men bij muizen verkrijgt door experimenteele infectie met diphteriebacillen, met die, welke men door toxineïnjecties kan verwekken. Deze bleken geheel identiek te zijn. In alle gevallen, had men evenals

bij de menschelijke diphterie, sterke tubulusafwijkingen; de glomeruli waren geheel intact. Ook vaatafwijkingen, zooals BAYLEY en FABER bij konijnen verkregen, nam WOLFF bij de muis niet waar.

DAKE (16), die in 1926 een uitvoerig onderzoek over experimenteele nephritis publiceerde, ging ook de nierveranderingen na, welke men door diphterietoxine kan verwekken. Hij experimenteerde met konijnen en spoot deze intraveneus in; hij vermeldt niet hoeveel toxine-eenheden er geinjiceerd werden.

Reeds den dag volgende op de injectie werd albumen in de urine gevonden; dit steeg in de volgende dagen soms tot 10 $^0/_{00}$. De urine bevatte cylinders en roode bloedlichaampjes, de haematurie was echter altijd gering, soms ontbraken de erythrocyten zelfs geheel. Het reststikstofgehalte in het bloed werd iederen dag hooger en bereikte kort voor den dood, die meest eenige dagen na de injectie intrad, waarden van 3½ Gr. per L. Dat dit laatste niet alleen door verhoogde eiwitafbraak veroorzaakt werd, bleek uit het lage rest N gehalte van de urine.

Het resultaat van het histologisch onderzoek beschrijft hij als volgt:

„Ausnahmslos findet man die Veränderungen im Glomerulus, obwohl es graduell sich verschieden gestaltet. Als einzelne Veränderungen sind folgende aufzuzählen: Aufblähung einzelner Schlingen, Lappenbildung derselben, Hyperämie, körnige Trübung oder Anschwellung der Schlingenwand, Kernzunahme, Pyknose und Karyorrhexis der Schlingenwandelemente, Reissen der Schlingenwand und Austritt der Blutelemente daraus, beginnende Verwachsung einzelner Schlingen miteinander oder Bildung des zystenartigen Gebildes im Glomerulus, worin Erythrozyten eingeschlossen sind".

„Zuweilen haben wir die zellige Infiltration um die BOWMANsche Kapsel beobachtet. Rundzellen zum grösseren Teile und pseudoeosinophile Leukozyten zum kleineren Teile nehmen daran teil. Diese Periglomerulitis ist relativ häufig etwa in einem Drittel der Fälle aufgetreten".

Van de tubuli worden zware degeneratieve veranderingen beschreven. De bijgevoegde microphoto's zijn te onduidelijk om er eenige glomerulusafwijkingen op te kunnen herkennen.

Merkwaardigerwijs kon DAKE aantoonen, dat de proefdieren voor het toxine gesensibiliseerd werden, door ze vooraf met een suspensie van gedoode diphteriebacillen in te spuiten. Als zij

dan 10 dagen later met het toxine geïnjiceerd werden, vertoonden zij zwaarder afwijkingen dan niet voorbehandelde contrôledieren.

DAKE geeft tevens een vrij volledig literatuuroverzicht van de klinische en experimenteele onderzoekingen tot 1926 over de nephropathie door diphterietoxine. Het is echter meer een opsomming dan een bespreking van het werk der verschillende onderzoekers.

In verhouding tot het aantal onderzoekingen met den diphteriebacil en zijn toxine zijn de experimenten, waarbij men met andere bacteriën of hunne producten een glomerulo-nephritis heeft trachten op te wekken, niet zeer talrijk; de wetenschap met onstandvastige proefverhoudingen te moeten werken, waardoor men de kans loopt, dat eventueele gunstige resultaten later niet meer gereproduceerd kunnen worden, zal menigeen afgeschrikt hebben. Het is begrijpelijk, dat de uitkomsten van de onderzoekers, die op dit gebied gewerkt hebben, niet met elkaar te vergelijken zijn.

PERNICE en SCAGLIOSI (73) waren, zoover ik in de literatuur kon vinden, de eersten, die proefdieren met de bedoeling om nierafwijkingen te verwekken met bacteriën inspoten. Zij experimenteerden met honden, konijnen, caviae en muizen en spoten verschillende micro-organismen in; te weten anthrax, pyocyaneus en prodigiosus-bacillen en ook de staphylococcus pyogenes aureus. Injecties geschiedden zoowel subcutaan als intraperitoneaal en intraveneus. Afwijkingen in de nier werden door alle bacteriën bij alle proefdieren verwekt. Volgens de beschrijving hebben deze nierveranderingen weinig met glomerulo-nephritis gemeen.

De voornaamste afwijkingen aan de glomeruli zijn: „Exsudat im Kapselraum, Abschuppung des Glomerulusepithels und kolbenformiges Aussehen der Randschlingen". Over kernvermeerdering, leucocytenophooping, of bloedledigheid van lussen wordt niet gerept. Van een hond, die 15 dagen na de subcutane enting met B. pyocyaneus stierf, wordt vermeld, dat de meeste glomeruli door een groot exsudaat in de kapselruimte gecomprimeerd werden, de vaatkluwens waren klein, atrophisch en kernarm „und nicht mehr als Malpighische Körperchen zu deuten. Der Binnenraum vieler Glomeruli ist von kleinen Elementen erfüllt, die zwischen der Innenfläche der Kapsel und der Oberfläche des Glomerulus eine mehr oder minder mächtige streifige Schicht bilden, welche durch Wucherung und Desquamation des Kapselepithels entstanden ist,

und an manchen Stellen bedeutend den Glomerulus comprimirt (produktive Capsulitis)".

Onder de teekeningen, die grof schematisch zijn en waarop het vaatkluwen niet in details te zien is, zijn er twee, die de capsulitis afbeelden. Op beide ziet men een het vaatkluwen omgrijpend, half maantje van epitheelcellen, waarin al beginnende hyalinisatie is opgetreden.

Is het niet waarschijnlijk, dat hier het proefdier reeds van te voren een nieraandoening had? De glomerulo-nephritis komt ook spontaan bij den hond voor (zie blz. 49) en een epitheelproliferatie bij een glomerulo-nephritis, die hoogstens 15 dagen bestaat, en waarbij in de vaatkluwens ontstekingsverschijnselen ontbreken, is iets, wat wij in de nierpathologie van den mensch niet kennen.

Fahr (33) vermeldt dat het Asch (6) niet gelukte om met strepto- en pneumococcenendotoxinen een glomerulo-nephritis te verkrijgen. De oorspronkelijke publicatie van Asch kon ik helaas niet krijgen.

Dibbelt (17) kon bij muizen door infectie met kippencholera of miltvuur veranderingen in een deel van de glomeruli doen ontstaan. Deze waren groot en plomp, met verdikte lussen en hadden een te groot aantal kernen. De afwijkingen waren 24 uur na de infectie al aanwezig. Kuczynski (44) meent, dat hier geen echte glomerulo-nephritis verkregen werd, de kernvermeerdering is waarschijnlijk niet echt, doch door de kernzwelling vallen meer kernen in de coupes en wordt het beeld van de kernvermeerdering nagebootst. De publicatie van Dibbelt, die niet in een tijdschrift verscheen, kon ik niet in het origineel nalezen.

Stoddard (87) gebruikte een endotoxine van streptococcen, staphylococcen en tuberkelbacillen, welke hij op zeer gecompliceerde wijze verkreeg, (wasschen in zoutsolutie, behandelen met alcohol van 80 %, bevriezen en laten uittrekken in een broedstoof). De glomerulusafwijkingen beperkten zich tot een eiwitneerslag in de kapsels.

Major (58) spoot konijnen, die eerst met uraan behandeld waren, met gedoode staphylococcen in. In de nieren vond hij rondcelinfiltraten en „some fibrosis and destruction of the glomeruli".

Bayley (10), die ook over de experimenteele nierveranderingen door diphterie-toxine een onderzoek verrichtte, heeft eveneens getracht om met bacteriën een nieraandoening te verwekken. Te dien einde werden konijnen om den anderen dag intraveneus in-

gespoten met 1 cc. van een 24 tot 48 uur oude cultuur van colibacillen. Bij dieren, die korter dan 2 maanden op deze wijze behandeld waren, vertoonden de nieren geen afwijkingen. Werden de injecties 3 maanden of langer voortgezet, dan waren er behalve amyloïedafzetting en degeneratieve tubulusafwijkingen ook steeds veranderingen in de glomeruli. „The lesions consisted of fibrous and hyaline thickening of the vascular loops and occasionally of the glomerular capsules, protoplasmic, cellular, and fibrous adhesions between the tufts and capsules, areas of necrosis in the tufts, and hyaline bodies containing a few pyknotic nuclei and some nuclear débris". In hoeverre de afwijking diffuus verspreid was, deelt BAYLEY niet mee, alleen vermeldt hij, dat bij één konijn bijna iedere glomerulus adhaesies vertoonde. Ook over kernvermeerdering, lusblähung en leucocytenvermeerdering wordt niet gesproken. Op de duidelijke microphoto's zijn de adhaesies en de „area's of necrosis" goed te zien.

Nadat FABER (29) nauwkeurig had vastgesteld welke glomerulusveranderingen met het diphterietoxine verkregen konden worden (zie blz. 75) bestudeerde hij het effect van intraveneuze injecties van colibacillen bij dieren, die van 1—3 dagen te voren met diphterietoxine behandeld waren. De glomeruli vertoonden sterker exsudatieve ontstekingsverschijnselen dan na injectie van diphterietoxine alleen. In de kapselruimte bevond zich een echt fibrineus exsudaat, dikwijls roode bloedlichaampjes en afgestooten epitheelcellen van het vaatkluwen. In enkele Malpighische lichaampjes was een begin van halvemaanvorming. In de glomeruli zag men vaak fibrinemassa's met leucocyten-ophoopingen er om heen. In de tabellen, waar ieder konijn afzonderlijk wordt vermeld, vindt men eenige malen opgegeven, dat het aantal leucocyten in de glomeruli sterk vermeerderd was; getallen worden niet vermeld. Hier wordt ook bij geen enkel geval van kernvermeerdering gesproken. De microphoto's dienen vooral om de fibrineuze kapselexsudaten te demonstreeren; verdere veranderingen, die op een echte glomerulo-nephritis wijzen, zijn er niet op te herkennen.

FABER meent in de eindconclusie te mogen besluiten, dat de verkregen veranderingen „correspond with those described in man, bij VOLHARD en FAHR as the extracapillary form of glomerulo-nephritis".

Een dergelijke uitspraak van iemand, die uitgebreide onderzoekingen over experimenteele nephritis verrichtte, kan niet anders

dan verbazing wekken. De kenmerkende eigenschappen van de glomerulo-nephritis, zoowel intra- als extracapillair, zijn proliferatieve veranderingen. Deze zijn volgens de beschrijving en afbeeldingen, die FABER geeft, zeer gering of ontbreken geheel. Ook komt extracapillaire glomerulo-nephritis zonder intracapillaire niet voor. Daarentegen behooren necrose en massale fibrineafzetting in het beeld van de diffuse glomerulo-nephritis niet thuis.

In een latere publicatie doen FABER en MURRAY (30) verslag van hun pogingen om met bacteriën alléén glomerulo-nephritis te verwekken. Onder invloed van de publicaties van VOLHARD, FAHR en LÖHLEIN, die de streptococcus in de aetiologie van de nephritis de hoofdrol toekennen en van V. PIRQUET en SCHICK, welke de nephritis bij roodvonk, samen met de andere ziekten in het tweede tijdperk als een allergisch verschijnsel opvatten (zie hoofdstuk I), experimenteerden zij met streptococcen en gaven herhaalde injecties om eventueel ook anaphylactische reacties te verwekken. Zij gebruikten meest haemolytische streptococcen, die bij roodvonklijders uit de keel gekweekt waren. Uit de beschrijving van hunne resultaten lezen wij het volgende:

„In general the glomerular changes were strikingly slight, though a majority showed one or more of the *minor* [1]) changes commonly found in glomerular nephritis, such as swelling of the endothelium, increase of the endothelial nuclei, and small amounts of granular exudate in the capsular space". „But nothing comparable to the diffuse extraglomerular nephritis seen in man, with its exudate of fibrin, serum, and cells into the capsular space".

Aan deze „minor changes", die sinds LANGHANS door alle pathologen als het hoofdkenmerk van de glomerulo-nephritis beschouwd worden, wordt door de schrijvers verder geen aandacht besteed. In de tabellen vindt men nog van sommige konijnen opmerkingen als: „considerable increase of endothelial cells of tufts. Leukocytes in tufts. Marked swelling and nuclear increase of glomerular endothelium". FABER vermeldt niet, hoe deze kernvermeerdering en de zwelling van de endotheelcellen is vastgesteld en geeft geen afbeeldingen, waarop deze veranderingen te zien zijn. Gelijksoortige proeven met streptococcus viridans, bact. coli commune en staphylococcus gaven dezelfde resultaten. Ook hierbij zou FABER bij een aantal dieren vergroote glomeruli, zwelling en vermeerdering aan de endotheelcellen gevonden hebben.

[1]) Cursiveering van mij.

Dit alles zou, indien de waarneming van FABER juist was, buitengewoon merkwaardig zijn; het konijn zou dan door herhaalde infectie met streptococcus viridans en haemolyticus en staphylococcus, alle micro-organismen, die voor het konijn pathogeen zijn en waarmee het onder natuurlijke verhoudingen herhaaldelijk geïnfecteerd wordt (zie SEIFRIED), een typische intracapillaire nephritis verkrijgen.

Dan zou echter de spontane glomerulo-nephritis bij het konijn wel zeer frequent moeten zijn en het is niet te begrijpen, dat ervaren onderzoekers als SUZUKI, BAEHR, ROTH en BLOSZ, TAKAYASU en anderen, die honderden konijnen nauwkeurig onderzochten, hiervan geen melding maken (zie ook blz. 48). Het lijkt mij dat eenige twijfel aan de juistheid van FABER's beschrijvingen dus wel gerechtvaardigd is.

In 1920 deed KUCZYNSKI (44) in VIRCHOW's Archiv verslag over zijn onderzoekingen over nierveranderingen, die optraden bij muizen, die gedurende langen tijd met periodieke subcutane entingen van streptococcen behandeld waren.

KUCZYNSKI wijst op de groote moeilijkheden van het onderzoek. In de eerste plaats noemt hij de wisselende eigenschappen van de streptococcen. Direct uit lijkenmateriaal verkregen stammen en ook die, welke eenige dierpassages doorgemaakt hadden, waren te virulent; daarentegen hadden streptococcen, die uit chronische ontstekingshaarden gekweekt werden, een zeer geringe pathogene werkzaamheid.

De streptococcen werden in ascitesbouillon gekweekt, doch van tijd tot tijd op platen uitgezaaid. Verandering van voedingsbodem bracht soms opeens sterke wijziging in virulentie mee.

Verder wijst KUCZYNSKI op de moeilijkheid van de diagnose glomerulo-nephritis en meent, dat vergelijking met het normale beeld in gelijksoortige zeer dunne coupes noodzakelijk is. Er werd gewerkt met coupes van 4 μ.

De nierveranderingen, die bij een groot aantal proefdieren verkregen werden, liepen nog al uiteen. Men vond een ononderbroken reeks, waarvan nieren met metastatische abcessen het eene, de typische glomerulo-nephritis het andere uiterste vormden. In alle gevallen konden de streptococcen, na den dood, uit de organen en uit de urine gekweekt worden. Bij de dieren met glomerulo-nephritis kwamen er maar weinig kolonies op; daar waar metastatische abcessen gevonden werden, waren de coccen rijkelijk aanwezig.

Bij de muizen, die na enkele weken zonder metastatische abcessen stierven, waren de nieren sterk vergroot en grijsgeel van kleur. Dit moest wel in hoofdzaak op oedeem en anaemie berusten, daar de tubulusveranderingen de eerste weken nog zeer gering waren, en dus de oorzaak van de sterke verandering van het macroscopisch aspect niet konden zijn. Verdroegen de dieren de injecties eenige maanden, dan vond men algemeen amyloied.

Bij histologisch onderzoek vertoonden de vergroote grijsgele nieren duidelijke afwijkingen van het normale glomerulusbeeld.

a. Het bloedgehalte van de lussen is verminderd; echter lang niet even sterk in verschillende glomeruli en ook ongelijk in verschillende deelen van een vaatkluwen.

b. De kernen, zoowel van endotheel als epitheel, zwellen op en nemen gerekte en gebogen vormen aan. Hierdoor komen meer kernen in het sneevlak der dunne coupes, waardoor het lijkt of er een kernvermeerdering heeft plaats gevonden.

Terwijl in normale nieren om de endotheelkernen geen plasma te zien is, vindt men hier de kernen omgeven door plasmazoompjes, die het lumen min of meer opvullen. Dikwijls zijn er veel vacuolen in het plasma, waarin een enkele maal een fijne diplococ te herkennen is. Alleen in de samenvatting en bij de beschrijving van de afbeeldingen vermeldt Kuczynski, dat er ook kernvermeerdering was. Het voorkomen van karyorrhexis wordt alleen bij de beschrijving van de figuren genoemd.

c. De toename van het aantal leucocyten is nooit zoo sterk, als men bij de menschelijke glomerulo-nephritis aantreft. Men moet echter in aanmerking nemen, dat normaal het aantal leucocyten in de muizenglomerulus zeer gering is.

d. Dieren, waarbij de proef eenige weken geduurd had, vertoonden nagenoeg geen veranderingen in de tubuli.

Diapedesisbloedingen, die bij de menschelijke glomerulo-nephritis dikwijls het beeld beheerschen, stonden hier geheel op den achtergrond.

Niet duidelijk laat Kuczynski uitkomen of de afwijking diffuus of haardvormig is. Hij zegt op blz. 206: „Der Prozesz befällt alle Glomeruli in mehr oder minder groszer Ausdehnung; zwischen den Extremen verstreuter Einzelherde und ganz diffuser Verbreitung bestehen alle Übergänge".

Aan deze publicatie zijn eenige teekeningen en microphoto's toegevoegd. De teekeningen geven een duidelijk beeld van de „Blä-

hung", de zwelling van kernen en protoplasma. Waarschijnlijk bevatten de lussen te veel kernen. Deze veranderingen zijn diffuus over het vaatkluwen verbreid. Het is jammer, dat geen afbeelding van een normale muizenglomerulus is bijgevoegd. Ook op de photo's maken de vaatkluwens den indruk abnormaal kernrijk te zijn.

Bij dieren, die de injecties maanden lang verdroegen, traden de verschijnselen van chronische glomerulo-nephritis op. Er gaan lussen hyaliniseeren en ten slotte worden enkele vaatkluwens tot hyaline bolletjes. In deze stadiën vertoonen de tubuli ook veranderingen. Men ziet „hyalintropfig" ontaarde cellen en vorming van korrelcylinders.

Zeer goed gedocumenteerd is de publicatie van ROTH en BLOSZ (76), die in het pathologisch instituut van HERXHEIMER werkten. Zij meenden, dat bij dieren een spontane, diffuse glomerulonephritis niet voorkomt; een opvatting, die nu waarschijnlijk niet meer kan worden gehandhaafd (zie hoofdstuk III). Wel zou voorkomen een embolische haardnephritis, zooals LÖHLEIN ze bij den mensch beschreef. Bij de vlekziekte van de varkens is deze LÖHLEIN-nephritis zeer frequent.

Door intraveneuze injecties van vlekziektebacillen werden bij konijnen geen nierafwijkingen verkregen; streptococcen-injecties hadden eveneens een negatief resultaat.

Een nauwkeurig en critisch onderzoek is ook dat van BELL, CLAWSON en HARTZELL (12 en 13) (1925).

Zij gebruikten voor hunne proeven 25 konijnen en 14 jonge rhesus-apen en gaven dezen intraveneuze injecties met streptococcen. Het meerendeel van de dieren kreeg niet-haemolytische streptococcen; enkelen werden met haemolytische behandeld. De streptococcen werden van schuine bloedagarcultures afgewasschen; hiervan werd steeds een ongeveer even dichte emulsie gemaakt. Geen van de konijnen kreeg glomerulo-nephritis, hoewel sommige een groot aantal malen ingespoten waren. Verschillende dieren stierven aan endocarditis.

Albuminurie was een zeer frequent verschijnsel; ook vond men vaak interstitieele lymphocytaire infiltraten in de nier, doch de glomeruli waren steeds intact.

12 Van de 14 apen, die de injecties wisselende tijden doorstaan hadden, (van enkele dagen tot 3 maanden) en al naar den duur van het experiment 3—30 injecties gehad hadden, vertoonden bij de obductie geen diffuse glomerulo-nephritis. Bij één werd een

interstitieele nephritis gevonden en in één geval zware tubulusafwijkingen, terwijl ook enkele glomeruli ontstekingsveranderingen vertoonden. Eén van de dieren was bij het afsluiten van de publicatie nog in leven. Slechts bij één van de 14 proefdieren, die na 106 dagen aan de gevolgen van ongeveer 30 injecties stierf, vertoonden de nieren het histologisch beeld van de chronische glomerulo-nephritis. De afwijkingen worden door BELL en zijn medewerkers als volgt beschreven:

a. De meest domineerende afwijking is de hyperplasie van het epitheel van de BOWMANsche kapsel, waardoor 5 à 10 % van de glomeruli door halve manen omgeven zijn.

b. Adhaesies tusschen vaatkluwen en kapsel zijn zeer frequent.

c. „In many of the glomeruli there is swelling of the endothelium with closure of some of the capillaries. The swollen cells may show hyaline changes in their cytoplasm.

„A true proliferative glomerulitis (increase in number of endothelial cells) is not a prominent feature".

An occasional glomerulus shows large numbers of polymorphonuclear leucocytes in its capillaries and in the capsular space".

d. In hoeverre de afwijking diffuus is, blijkt uit de beschrijving niet duidelijk; wel vindt men op blz. 254; „over half of the glomeruli show some form of injury which tends to interfere with their function".

e. Het tubulaire apparaat vertoonde geen afwijkingen, behalve een atrophie van de pisbuisjes, welke behoorden bij de sterk veranderde glomeruli.

f. Enkele grootere arteriën in de medulla hebben een etterig ontstoken wand, welke tot aneurysmavorming aanleiding gegeven heeft.

Op de photo's en de bijgevoegde teekening zijn de halve manen, — vele celrijen dik, — goed te zien; evenals de adhaesies. Een teekening, die een beeld geeft van een glomerulus, met sterke vergrooting bekeken, demonstreert gezwollen endotheelcellen en een groote vermeerdering van leucocyten. Ook hier wordt weer niet meegedeeld hoe dik de coupes waren, waarvan de microphoto's genomen werden.

Niettegenstaande de opgesomde glomerulusafwijkingen, welke door photo's zeer duidelijk gedemonstreerd worden, moeten toch tegen de diagnose chronische glomerulo-nephritis enkele bedenkingen geuit. Deze nephritis bestond pas korten tijd (30 dagen voor

den dood nog pas zwakke eiwitreactie in de urine). Bij de gevallen van subacute nephritis van den mensch vindt men steeds een diffuse glomerulusverandering. Bell en zijn medewerkers spreken niet van de mogelijkheid van embolische haardnephritis. Ook deze geeft kapseladhaesies en halve manen en locale leucocytenvermeerdering. Op een van de photo's (No. 12) ziet men een glomerulus, die gedeeltelijk in een homogene massa veranderd is. Dit zou kunnen zijn een necrosehaard door een embolietje. Het is jammer dat de schrijvers niet duidelijker zeggen of de afwijking diffuus of haardvormig was. Zoover wij nu beoordeelen kunnen pleit er meer voor een haardvormige nephritis als voor een diffuse.

Waren door alle tot nog toe beschreven onderzoekers de bacteriën steeds subcutaan, intraperitonaal of intraveneus toegediend, het volgende tweetal publicaties handelt over nierafwijkingen, door injectie van micro-organismen in de arteria renalis verkregen.

De oorspronkelijke mededeeling van Pappenheimer, Hyman en Zeeman (68), de eersten die op dit gebied onderzoekingen deden, kon ik niet in handen krijgen. Het schijnt, dat zij wel glomerulusafwijkingen hebben gekregen, maar dat deze spoedig herstelden.

Uitvoerige proeven zijn verricht door Domagk en Neuhaus (20). Domagk had reeds vroeger gevonden, dat men bij intraveneuze inspuiting van staphylococcen bij ratten, 15 minuten na de injectie het meerendeel van de coccen in de longcapillairendotheliën terugvond. De endotheelcellen waren vermeerderd en gezwollen. Bij herhaalde injectie traden anaphylactische verschijnselen op. Hierbij was de endotheelreactie nog veel sterker en werden bijna alle coccen in de longcapillairen opgevangen.

Een poging om sterke endotheelreactie in de nierendotheliën te krijgen door injectie van de coccen in de linker ventrikel leidden niet tot resultaten. Daarom werden bij een aantal honden de staphylococcen direct in de nierarterie ingespoten.

De coccen, die oorspronkelijk zeer virulent waren, hadden hunne pathogene eigenschappen door kweeken op kunstmatige voedingsbodems grootendeels verloren.

Bij de 7 honden, die voor de experimenten gebruikt werden, konden endotheelveranderingen verwekt worden, die overeenstemmen met datgene, wat wij bij glomerulo-nephritis zien. In geen enkel geval werden etterige processen waargenomen.

Bij een dier, dat eerst door subcutane cocceninjecties gesensibiliseerd was, kon men in de nier, die 3 minuten na de injectie

van een zeer dichte suspensie in de nierarterie, geëxstirpeerd was, reeds niet meer met zekerheid coccen aantoonen.

Daarentegen waren de glomeruli van een niet gesensibiliseerden hond, die verder op de zelfde wijze behandeld was, vol met coccen.

Merkwaardig is, dat een dier, dat telkens met een tusschenpoos van een uur 5 maal een injectie gekregen had en 2 uur na de laatste injectie succombeerde, reeds het beeld van glomerulo-nephritis vertoonde. De glomeruli waren duidelijk vergroot, zeer celrijk met gezwollen endotheelcellen. Ook de endotheelcellen van het Vas afferens waren groot en vermeerderd. De lussen waren gedeeltelijk wijd en bloedledig. De sterkste afwijkingen werden gevonden in die gevallen, waar de injecties met een tusschenpoos van eenige dagen herhaald werden en de dieren gedood waren, nadat dit eenige weken was voortgezet. Men vindt op blz. 528 de volgende beschrijving van een dergelijke nier, waar de laatste injectie 5 dagen te voren plaats vond: „Auffallend ist die Grösze fast sämtlicher Glomeruli, die den Kapselraum dicht ausfüllen. Hernienbildung teilweise angedeutet. Glomeruli sehr zellreich, die Endothelien geschwollen. Keine Leukocyten; bluthaltige und blutleere Capillarschlingen nebeneinander, innerhalb ein und desselben Knäuels".

Van nieren, waar de laatste injectie eerst 24 uur geleden was, vindt men het volgende:

„In einem Teil der frisch veränderten Glomeruli zahlreiche Leukocyten. Einzelne Glomeruli geradezu von Leukocyten ausgestopft. In diesen stark vergröszerten Glomeruli die Schlingen völlig blutleer. Keine Kokken nachzuweisen".

Bij de beschrijving van een ander geval, vindt men halve manen en mitosen van de endotheelcellen vermeld. De microphoto's, waarbij de dikte van de coupes wordt vermeld, demonstreeren duidelijk de massale „Leukocyteneinwanderung" en het onregelmatige kernbeeld. Bij de proefdieren werd meestal geen bloed in de urine gevonden; bij het histologisch onderzoek vondt men geen bloed in de tubuli.

De beschreven afwijkingen pleiten wel zeer overtuigend voor glomerulo-nephritis. De eenige opmerking, die men zou kunnen maken is: Waren de veranderingen diffuus en gelijkmatig over alle glomeruli verbreid? Terwijl men soms uit de beschrijving zou opmaken, dat dit wel het geval is, vindt men op andere plaatsen vermeld, dat een afwijking slechts een deel van de glomeruli betrof.

Verder waren hier ook de capillairen tusschen de tubuli ernstig aangedaan, iets, wat bij de echte glomerulo-nephritis zou ontbreken (zie hieromtrent ook blz. 6).

Domagk en Neuhaus zeggen dan ook terecht in hun eindconclusie: „Wir haben noch nicht vollständig das Bild der menschlichen Glomerulitis in Tierversuchen erringen können, aber eine weitgehende Annäherung an dieses Bild wurde erreicht".

Ook Leone Mc Gregor (50), die de verzwakte tuberkelbacillen van Calmette in de nierarterie spoot, kreeg ontstekingachtige glomerulusveranderingen. Deze waren echter haardsgewijs verspreid.

Te behandelen blijven nu nog eenige onderzoekingen, die in zooverre van voorgaande verschillen, dat er niet gewerkt werd met bacteriën, maar met toxinen, waarvan zelfs in enkele gevallen de sterkte biologisch te bepalen was. Dit zijn dus experimenten, waarvan de proefverhoudingen weer dusdanig te beheerschen zijn, dat een poging om de proeven te reproduceeren met kans op succes gewaagd kan worden.

Takenomata (92) bereidde het toxine door streptococcen in ascitesbouillon te enten en deze 10 dagen bij 37° te laten staan. Het Berkefeld-filtraat hiervan doodde in een dosis van 0,7 tot 1 c.c. een muis binnen 20 uur (niet vermeld op welke wijze het toegediend werd). De gebruikte streptococcen waren een viridans en een haemolyticusstam, gekweekt van de tonsillen van een patiënt met angina en twee haemolytische stammen die uit de keel van roodvonklijders geïsoleerd waren. Speciaal de laatste 2 stammen vormden een goed bruikbaar toxine. Van tijd tot tijd werd door dierpassage de virulentie van den stam weer verhoogd (niet vermeld welke dieren hiervoor gebruikt werden en hoe een eventueele virulentieverhooging werd geconstateerd).

De toxineoplossing toegediend in dosen van 2—5 c.c. verwekte gewoonlijk nephritis; bij de konijnen ontstond albuminurie, cylindrurie en haematurie, soms werd de urine duidelijk macroscopisch haemorrhagisch. Dit verdween meest in ongeveer 4 dagen. Bij de hoogere doseering waren de afwijkingen sterker, soms duurde het 2 weken eer de urine weer normaal was. Bij eenige honden was inspuiting van ½ c.c. per K.G. lichaamsgewicht noodig om in de urine afwijkingen te verwekken.

Door konijnen vooraf met gedoode coccen intraveneus te injiceeren werden zij voor het toxine gesensibiliseerd. Hoeveelheden, die bij even groote konijnen nog geen effect hadden, verwekten

bij gesensibiliseerde dieren de beschreven urineafwijkingen. Het bleek, dat de grootste gevoeligheid bestond in de 2de en de 3de week na de sensibiliseerende injectie. Een serum, verkregen door konijnen door herhaalde streptococceninjecties te immuniseeren, kon normale konijnen beschermen tegen doses, welke bij contrôledieren, die slechts met normaal serum behandeld waren, zware urineafwijkingen verwekten.

Van het pathologisch-anatomisch onderzoek wordt slechts weinig vermeld. Met de volgende beschrijving van de zieke glomeruli wordt volstaan: „Die Wand der Schlingen ist verdickt, die Kernen sind vermehrt; an manchen Stellen sind die Glomeruli teils oder in Toto necrotisch". Het is juist voldoende om een typische glomerulo-nephritis met zekerheid uit te sluiten.

DAKE (16), die de proeven van TAKENOMATA herhaalde, kreeg geheel dezelfde uitkomsten. Hij meende, dat de beschrijving der pathologisch-anatomische afwijkingen door TAKENOMATA voldoende was en treedt dus niet in herhalingen. Behalve experimenten met streptococcen deed DAKE ook dergelijke onderzoekingen met typhus, paratyphus B. bacillen, pneumo- en staphylococcen.

Bij de proeven met pneumo- en staphylococcen werd weer een sensibiliseerende werking van voorafgaande injecties vastgesteld. Bij typhus en paratyphus B. verminderden voorafgaande injecties juist de gevoeligheid. Bij deze proefreeksen werd ook weer albuminurie en haematurie verwekt. Bij histologisch onderzoek bleken de nieren van de met thyphus, paratyphus B. bacillen en staphylococcen behandelde dieren vrijwel normaal; die van de pneumococcenproeven vertoonden het volgende: „Aufblähung leichten Grades, Vermehrung der Schlingenwandelelemente und Endothelzellen des Präkapillarteiles, Fragmentierung der Kerne der in den Schlingen befindlichen Blutelemente, beim schweren Falle auffallende Kernarmut der Schlingen und Umwandlung mancher Glomeruli in strukturlose mit Kernfragmenten gefüllte Gebilde und Exudatmasse".

„Bei den Fällen, welche relativ mildere Erscheinungen zeigten, sind Schlingenwandelemente und Endothelien der Präkapillaren vermehrt".

Hoe interessant de onderzoekingen van TAKENOMATA en DAKE ook lijken, het pathologisch-anatomisch onderzoek sluit een diffuse glomerulo-nephritis uit.

In een vijftal publicaties deelen DUVAL en HIBBARD (22—26)

hunne onderzoekingen over experimenteele nephritis mee. Zij werkten met den streptococcus scarlatinae; de meest gebruikte stam was de HARRISONstam; die hen door het echtpaar DICK was afgestaan. Zij vonden, dat subcutane, intraveneuze en intraperitoneale injectie van de afgeslibde coccen van 2 schuine agarculturen door konijnen zonder nadeelige gevolgen verdragen werden. Injectie van 10 c.c. van het filtraat van ascitesbouillon, die beënt was met roodvonkstreptococcen en 14 dagen in de broedstoof bewaard, had evenmin een schadelijke werking (Dit is niet in overeenstemming met de resultaten van TAKENOMATA, die met injecties van 5 c.c. reeds nephritis verwekte en vergiftiging met hooger doses dikwijls letaal zag eindigen. Waren de stammen van DUVAL misschien minder virulent?).

Een aantal konijnen werd geimmuniseerd door hen met een halve week tusschentijd met stijgende dosen streptococcen subcutaan in te spuiten. (Prof. DUVAL gaf in een brief een andere techniek op, zie blz. 101) Onderzocht werd toen of deze konijnen het PFEIFFERsche phenomeen vertoonden. Bij de proefdieren, waarbij het PFEIFFERsche phenomeen positief was, welke dus de in den buik gebrachte coccen oplosten, werd ongeveer een maand na de laatste injectie 50 c.c. streptococcen-suspensie (zijnde de hoeveelheid, die in 2 dagen groeit op 18 schuine bloedagarcultures) intraperitoneaal ingespoten. Een deel dezer konijnen werd na 2—3 uur gedood en de peritoneaalinhoud steriel opgezogen. Deze bleek geen coccen te bevatten; cultures aangelegd met 1 c.c. van deze vloeistof bleven steriel. Deze vloeistof, die door DUVAL lysaat genoemd werd, werd door een CHAMBERLAND kaars gefiltreerd en voor verdere proeven gebruikt.

De 4 overblijvende konijnen werden zwaar ziek, een stierf na 8 uur, een ander na een maand. Bij dit laatste dier werden nierafwijkingen gevonden, welke hoofdzakelijk in de glomeruli gelocaliseerd waren en geheel overeen kwamen met de afwijkingen, die bij de konijnen uit de volgende proefreeks gevonden werden. Deze konijnen, die met 10 c.c. van het „lysaat" uit de buikholte intraveneus werden ingespoten, vertoonden na enkele uren zware vergiftigingsverschijnselen; meestal kregen zij een verlamming van de achterpooten en stierven in enkele dagen. Bij de obductie bleken de meeste dieren een haemorrhagische nephritis te hebben. Was het lysaat intraperitoneaal of subcutaan ingespoten dan ontbraken de nierafwijkingen vaak.

Macroscopisch waren de zieke nieren groot en met bloedspikkels bezaaid.

Het microscopisch onderzoek vindt men als volgt beschreven: „The earliest histopathologic change is noted for the vessels of the tufts in the form of hyperemic engorgement, wich results in a marked dilatation of the vascular loops and a concomitant extravasation of serum into the capsular space. Actual rupture of the distended tufts often occurs, and in consequence there is hemorrhage into BOWMAN's capsule".

„It is common to find numerous large and small hyaline thrombi distending the capillary loops of the tufts". „Another common lesion noted for the glomerular vessels is an increase in the number of endothelial cells".

„Tufts in which shrinkage and complete desintegration have occurred".

„For some glomeruli the necrotic tuft appears shrunken, in shadowy outline, and eccentrically displaced by collections of serum, blood clot or „crescentic" masses of proliferated capsular epithelium. Neutrophilic elements of acute inflammation are conspicuous by their absence in any of the glomerular lesions".

HERXHEIMER, die in het Centralblatt f. Allgem. Path. und Path. Anat. 1927 Bd 40, blz. 43 de mededeeling van DUVAL en HIBBARD refereert, zegt, dat het beschreven beeld in geen enkel opzicht op glomerulo-nephritis lijkt.

Op de photo's is van de kernvermeerdering, — het eenige verschijnsel, dat op glomerulo-nephritis zou wijzen — niets te zien. De halve maan, die wordt afgebeeld, is zeer dubieus (Ook door HERXHEIMER becritiseerd.).

Een ding valt op van de afgebeelde vaatkluwens: de lussen zijn opvallend wijd en lijken leeg. Dit is wel zoo, dat wij van „Blähung" kunnen spreken.

Jonge honden bleken nog gevoeliger voor het lysaat; 24 uur na intraveneuze injectie van 5 c.c., waren de dieren zwaar ziek, vertoonden albuminurie en macroscopisch zichtbare haematurie; 2 van de 8 stierven binnen 4 dagen, de andere werden na 2 maanden gedood. Ook hier wordt bij de beschrijving van het histologisch nieronderzoek weer thrombose van glomeruluscapillairen vermeld.

„Other glomerular tufts become enlarged through the appearance of quantities of endothelial cells in the lumina of the capillaries".

In de kapselruimten, waarin bloedingen geweest waren, „early epithelial proliferation is noted. (Crescent formation)?''

Ook hier vertoonen de zeer duidelijke afbeeldingen geen endotheelwoekering en geen halve manen, maar wel een „Blähung'' van de lussen (zoover bloedledigheid op de photo te beoordeelen is).

In tegenstelling met de konijnen waren jonge honden zeer gevoelig voor levende roodvonkstreptococcen; zoowel subcutane en intraperitoneale als intraveneuze injecties veroorzaakten den dood in 2—5 dagen. Bij de sectie werd altijd een haemorrhagisch-lymphocytaire, interstitieele nephritis gevonden, welke de schrijvers vergelijken met de interstitieele nephritis van patiënten, die in de eerste dagen van de roodvonk sterven.

In een recente publicatie geven Long en Finner (47) het verslag van hunne pogingen om door injectie van tuberculine een glomerulo-nephritis te verwekken. Zij gingen uit van de veronderstelling dat de glomerulo-nephritis beschouwd moet worden als een allergische reactie en zij trachtten, door bij dieren, die aan tuberculose leden en dus voor tuberculine gesensibiliseerd waren, in de art. renalis tuberculine in te spuiten, een heftige ontsteking in de glomeruli te verwekken. Varkens leenden zich het best voor deze proeven. Om een diffuse beschadiging van de glomeruli te doen ontstaan, werd de tuberculine in veel 1 % citrus natricus opgelost en heel langzaam ingespoten.

De afwijkingen, die Long en Finner waarnamen, zijn een vermeerdering van de glomerulusendotheliën en van de epitheliën van het vaatkluwen en van de kapsel met vorming van halve manen.

Het histologisch onderzoek is echter onvolledig beschreven, o.a. vindt men niet vermeld of de leucocyten in de vaatkluwens vermeerderd waren. Evenmin wordt over verwijding van lussen en over bloedvulling gerept. Wel deelen de schrijvers mede, dat in het geval, waarbij zij de meest uitgebreide afwijkingen vonden „about 50 % of the glomeruli show change''. Bij dit proefdier werd de tuberculine 65 dagen voor het microscopisch onderzoek ingespoten.

Bij varkens, die vrij van tuberculose waren, ontstonden, als regel, minder sterke glomerulusveranderingen.

Ook Long en Finner zijn erdus niet in geslaagd een diffuse glomerulo-nephritis te verwekken. Op de bijgevoegde microphoto's is een fraaie halve maan te zien; de coupes zijn te dik om veranderingen binnen de capillairen te kunnen beoordeelen.

Wanneer wij aan het einde van het overzicht de balans opmaken, en ons afvragen: Is er een diffuse glomerulus-nephritis langs experimenteelen weg verkregen? Dan moeten wij het antwoord schuldig blijven.

Enkele onderzoekers, die het doel benaderden, laten ons over belangrijke details in het onzekere. Afbeeldingen, waarop glomerulusveranderingen te herkennen zijn, die overeenkomen met die welke men bij de menschelijke glomerulo-nephritis waarneemt, vindt men alleen bij KUCZYNSKI (zie blz. 81), in de publicatie van BELL, HARTZELL en CLAWSON (zie blz. 83) en bij DOMAGK en NEUHAUS (zie blz. 85). Deze schrijvers laten evenwel niet duidelijk uitkomen of deze afwijkingen diffuus over de glomeruli verbreid waren.

De kernvermeerdering, die in veel publicaties beschreven wordt, is een verschijnsel, dat zeer moeilijk te beoordeelen is; alleen van zeer ervaren onderzoekers heeft een dergelijke vermelding waarde.

Zeker is het, dat in het meerendeel der gevallen, de beschreven glomerulo-nephritis geenszins dien naam verdient.

Het belangrijkste onderzoek is misschien dat van KUCZYNSKI. Hier ontstonden, onder invloed van chronische streptococcen-infecties, beelden, die geheel overeenstemmen met die van glomerulo-nephritis. KUCZYNSKI's onderzoekingen zijn alleen als voorloopige mededeeling gepubliceerd. Later is hij zelf tegen zijn diagnose glomerulo-nephritis opgekomen. Hij rekent zijn gevallen tot de haardvormige, niet embolische glomerulo-nephritis; mede op grond van het feit, dat bij de typische glomerulo-nephritis geen coccen in bloed, urine en nierweefsel gevonden worden, die hij bij zijn eigen proeven wel aantrof (zie blz. 23).

Behalve aan de genoemde schrijvers is het misschien ook nog aan SUZUKI (zie blz. 64) gelukt om op glomerulo-nephritis gelijkende afwijkingen te verwekken; de bloedledigheid van de lussen, de zwelling en vermeerdering van de cellen, welke SUZUKI waarnam, zijn wel de karakteristieke eigenschappen van de glomerulo-nephritis. Uit de protocollen blijkt, dat de afwijking dikwijls niet gelijkmatig diffuus was; of dit in enkele gevallen toch wel het geval was, wordt niet beschreven. Jammer is het, dat geen afbeeldingen ter verduidelijking zijn toegevoegd. De waarde van de publicatie wordt nu uitsluitend bepaald door het vertrouwen, dat men in het oordeel van SUZUKI heeft.

Al is het gestelde doel nog niet bereikt, ook het negatieve re-

sultaat van zooveel verschillende pogingen om glomerulo-nephritis te verwekken, leidt tot belangrijke conclusies.

Noch door giften, noch door overbelasting van normaal weefsel, noch door verschillende soorten van abnormale voeding, noch door X-stralen is het gelukt glomerulo-nephritis te verwekken. Wij worden wel gedrongen tot de opvatting, dat de glomerulo-nephritis een aetiologisch en pathogenetisch scherp gekarakteriseerd ziektebeeld is, dat ook experimenteel alleen ontstaan kan onder de omstandigheden, waarbij de ziekte bij den mensch spontaan optreedt.

LITERATUUR.

1 Addis, Mc Kay and Mc Kay. The effect on the kidney of the long continued administration of diets containing an excess of certain food elements. J. Biol. Chem. 71 : 139, 1926.

2 Allen. Experimental studies upon renal-vascular disorders. J. Metabolic Research 7-8 : 217, 1925.

3 Allen, Scharf and Lundin. Clinical and experimental renal deficiency. J. A. M. A. 85 : 1698, 1925.

4 Anderson. The relation of bloodpressure to the amount of renal tissue. J.Exp.Med. 39:707, 1924.

5 Anderson. Experimental renal insufficiency. Arch. Int. Med. 37 : 297, 1926

6 Asch. Über den Einflusz der bacteriellen Stoffwechselprodukte auf die Niere. Straszburg 1904, gerefereerd door Fahr.

7 Aufrecht. Experimentelle Nephritis durch Harnsäure. D. Arch. f. Klin. Med. 141 : 312, 1923.

8 Babes. Untersuchungen über die Diphteriebacillus und die experimentelle Diphterie. Virch. Arch. 119 : 460, 1890.

9 Baehr. Über experimentelle Glomerulonephritis Zieglers Beitr. 55 : 545, 1913.

10 Bailey. The production of amyloid disease and chronic nephritis in rabbits by repeated intravenous injections of living colon bacilli. J. Exp. Med. 23 : 773, 1916.

11 Bailey. The production of arteriosclerosis and glomerulonephritis in the rabbit by intravenous injections of diphteria-toxin. J. Exp. Med. 25 : 109, 1917.

12 Bell, Clawson and Hartzell. Experimental glomerulonephritis. A. J. Path. 1 : 247, 1925.

13 Bell, Clawson and Hartzell. Experimental glomerulonephritis. Dental Cosmos 70 : 757, 1928.

14	Buss. Gibt es uraemische Reizungen der Glomeruli?	Zieglers Beitr. 78 : 231, 1927.
15	Chittenden und Lambert.	Ztschr. f. Biologie 25 : 513, 1889. gerefer. door Baehr.
16	Dake. Beiträge zur Kenntnis der akuten Nephropathien durch Bacterientoxine.	Mitt. a. d. Path. Instit. der Kaiserl. Univers. zu Sendai. Bd. 2, H. 3 : 435, 1926.
17	Dibbelt.	Arbeiten Tübingen 9 : 277, 1914. Gerefer. door Kuczynski.
18	Dickson. A further report on the production of experimental chronic nephritis in animals by the administration of uranium nitrate.	Arch. Int. Med. 9 : 412, 1912.
19	Domagk. Die Röntgenstrahlenwirkung auf das Gewebe im besonderen betrachtet an die Niere.	Zieglers Beitr. 77 : 525, 1927.
20	Domagk und Neuhaus. Die experimentelle glomerulonephritis.	Virch. Arch. 264: 523, 1927.
21	Dominguez. Experimental atherosclerosis and bloodpressure in the rabbit.	J. Exp. Med. 46 : 464, 1927.
22	Duval and Hibbard. The nature of the toxic principle of the scarlet fever streptococcus for rabbits.	Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 23 : 850, 1926.
23	Duval and Hibbard. Experimental glomerulonephritis induced in rabbits with the endotoxic principle of streptococcus scarlatinae.	J. Exp. Med. 44 : 567, 1926.
24	Duval and Hibbard. Experimental production of acute glomerulonephritis.	J. A. M. A. 87 : 898, 1926.
25	Duval and Hibbard. Scarlatinal nephritis experimentally induced in the dog.	Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 24 : 876, 1927.
26	Duval and Hibbard. Nature of the toxic moiety of streptococcus scarlatinae.	J. Exp. Med. 46 : 379, 1927.
27	Eliaschoff. Über die Wirkung des Cantharidins auf die Niere.	Virch. Arch. 94 : 343, 1883.
28	Faber. Studies in glomerulonephritis I. A quantative study of the reaction of the kidney to diphteria toxin.	J. Exp. Med. 26 : 139, 1917.
29	Faber. Studies in glomerulonephritis II. A form of acute glomerulonephritis produced with diphteria toxin and bacillus coli.	J. Exp. Med. 26 : 153, 1917.

30 Faber and Murray. Studies in glomerulonephritis III. An attempt to produce glomerulonephritis by repeated injections of bacteria. J. Exp. Med. 26 : 707, 1917.

31 Fahr. Beiträge zur experimentellen Atherosclerose unter besonderer Berücksichtigung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Nebennierenveränderungen und Atherosclerose. Verhandl. D. Path. Geselsch. 15 : 234, 1912.

32 Fahr. Beiträge zur Diphterie-Frage. Virch. Arch. 221 : 38, 1916.

33 Fahr. Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. Handb. der Spec. Path., Anat. u. Histol., herausgeg. v. Henke u. Lubarsch, Bd. 6, Teil I, 1925.

34 Gabriel. Die Beeinflussung von Tierorganen durch Röntgenbestrahlung. D. Med. W. 52 : 449, 1926.

35 Gergens. Über die toxische Wirkung der Chromsäure. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharmacol. 6, 1876. Gerefer. door v. Kahlden.

36 Hartman. Experimental nephritis. Annals. Clin. Med. 5 : 599, 1927.

37 Hartman, Bolliger and Doub. Experimental nephritis produced by irradiation. A. J. Med. Sciences 172 : 487, 1926.

38 Hartman, Bolliger and Doub. Functional studies throughout the course of roentgen-ray nephritis in dogs. J. A. M. A. 88 : 139, 1927.

39 Hartman, Bolliger and Doub. The cardiovascular response in experimental nephritis. J. A. M. A. 89 : 1936, 1927.

40 Ignatowski. Über die Wirkung des tierischen Eiweiszes auf die Aorta und parenchymatösen Organe des Kaninchens. Virch. Arch. 198 : 248, 1909.

41 Iwamota. Über anatomische und functionelle Schädigung der Nieren bei experimenteller Habu-gift Nephritis. Mitt. a. d. Path. Instit. der Kaiserl. Univers. zu Sendai. Bd. 4, H. 2, 1928.

42 Jackson and Riggs. The effect of high protein diets on the kidneys of rats. J. Biol. Chem. 67 : 101, 1926.

43 Kahlden, v. Die Aetiologie und Genese der akuten Nephritis. Zieglers Beitr. 11 : 507, 1892.

44 Kuczynski. Nephritisstudien. Erste vorläufige Mitteilung. Über Nierenschädigungen bei experimenteller Streptococcenerkrankung der Maus in ihrer Beziehung zu den Befunden und Problemen der menschlichen Nephritis. Virch. Arch. 227 : 186, 1920.

45 Leersum, van. Alimentäre Blutdruckerhohung. Ztschr. f. Exp., Path. u. Ther. 11 : 408, 1912.

46 Leersum, van. Zur Frage der experimentellen, alimentären Atherosclerose. Virch. arch. 217 : 452, 1914.

47 Long, Finner and Patchen. Experimental glomerulo-nephritis produced by intrarenal tuberculin reactions. A. J. Path. 4 : 571, 1928.

48 Lundin and Mark. Feeding of protein to partially nephrectomized animals. J. Metabolic. Research 7-8 : 221, 1925.

49 Lundin and Scharf. The action of sodium chloride on normal pregnant and partially nephrectomized animals. J. Metabolic. Research 7-8 : 260 en 327, 1925.

50 Mc Gregor. Experimental glomerulo-nephritis produced by the tubercle bacillus. Am. J. Path. 4 : 633, 1928.

51 Mc Nider. The inhibition of the toxicity of uraniumnitrate by sodiumcarbonate and the protection of the kidney acutely nephropathic from uranium from the toxic action of an anesthetic by sodium carbonate. J. Exp. Med. 23 : 171, 1916.

52 Mc Nider. A pathological and physiological study of the naturally nephropathic kidney of the dog, rendered acutely nephropathic by uranium or by an anesthetic. J. Med. Research 34 : 199, 1916.

53 Mc Nider. A consideration of the relative toxicity of uraniumnitrate for animals of different age. J. Exp. Med. 26 : 1 1917.

54 Mc Nider. The efficiency of various diuretics in the acutely nephropatic kidney protected and unprotected by sodium carbonate. J. Exp. Med. 26 : 19, 1917.

55 Mc Nider. The stability of the acid-base equilibrium of the blood in naturally nephropathic animals and the effect on renal function of changes in this equilibrium. J. Exp. Med. 28 : 501, 1918.

56 Mc Nider. Functional and pathological study of the chronic nephropathy induced in the dog by uranium nitrate. J. Exp. Med. 29 : 513, 1919.

57 Mc Nider. Studies concerning the influence of a disturbance in the acid-base equilibrium of the blood on renal function and pathology. J. metabolic Research 7-8 : 14 en 18, 1925.

58 Major. The production of kidney lesions with staphylococcus aureus toxins. J. Med. Research 35 : 349, 1917.

59 MARK. Ergebnisse partieller Nierenextirpation am Tiere. — Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 46 : 1, 1925.

60 MARK. Ergebnisse partieller Nierenextirpation am Tiere. — Klin. W. 4 : 676, 1925.

61 MIURA und SUMIKAWA. Beitrag zur Untersuchung des Schlangengiftes. — Centralbl. f. Allgem. Path. u. Path. Anat. 13 : 980, 1902.

62 MOISE and SMITH. Diet and tissue growth. The effect of dietary protein on the remaining kidney of adult white rabbits following a unilateral nephrectomy. — J. Exp. Med. 46 : 27, 1927.

63 NEWBURGH and CURTISS. Production of renal injury in the white rat by the protein of the diet. — Arch. Int. Med. 42: 801, 1928.

64 NUZUM. Changes in the kidney of animals with increased bloodpressure while on high protein diets. — Arch. Int. Med. 40 : 364, 1927.

65 NUZUM, OSBORN and SAMSON. Experimental production of hypertension. — Arch. Int. Med. 35: 492, 1925.

66 NUZUM, SEEGAL, GARLAND and OSBORN. Arteriosclerosis and increased bloodpressure: Experimental production. — Arch. Int. Med. 37 : 732, 1926.

67 OSBORNE, MENDEL, PARK and WINTERNITZ. Physiological effects of diets unusually rich in protein or inorganic salts. — J. Biol. Chem., 71 : 317, 1927.

68 PAPPENHEIMER, HYMAN and ZEEMAN. Acute glomerular lesions following injections of bacteria into the renal arteria. — Proc. New York Path. Soc. 16 : 73, 1916. Gerefer. door Anderson.

69 PÄSSLER und HEINEKE. Versuche zur Pathologie des Morbus Brightii. — Verhandl. D. Path. Ges. 9 : 89, 1905.

70 PEARCE. An experimental glomerulus lesion caused by venom. (Crotalus adamanteus). — J. Exp. Med. 11 : 535, 1909.

71 PEARCE. An experimental study of the late glomerular lesions by Crotalus venom. — J. Exp. Med. 18 : 149, 1913.

72 PEARCE. The renal lesions of experimental cantharidin poisoning. — J. Exp. Med. 17 : 542, 1913.

73 PERNICE und SCAGLIOSI. Beitrag zur Aetiologie der Nephritis. (Experimentelle Nephritis von bakterischem Ursprung). — Virch. Arch. 138 : 521, 1894.

74 PHOCAS. L'indicanaemie des néphrétiques et la néphrite expérimentale par l'indol. — Ann. de l'Inst. Pasteur 41 : 576, 1927.

75	Ribbert. Untersuchungen über die normale und pathologische Physiologie der Niere.	Bibliotheca med., Abs. C : H. 4, 1896. Geref. door Baehr.
76	Roth und Blosz. Über die experimentelle Nephritis. (Glomerulonephritis).	Virch. Arch. 238 : 325, 1922.
77	Schlayer und Hedinger. Experimentelle Studien über toxische Nephritis.	D. Arch. f. Klin. Med. 90 : 1, 1907.
78	Schlayer, Hedinger und Takayasu. Über Nephritisches Oedem.	D. Arch. f. Klin. Med. 91 : 59, 1907.
79	Schlayer und Takayasu. Untersuchungen über die Function kranker Niere.	D. Arch. f. Klin. Med. 98 : 1, 1909
80	Schmidtmann. Experimentelle Studien zur Pathogenese der Arteriosclerose.	Virch. Arch. 237 : 1, 1922.
81	Schmidtmann. Cholesterin und Blutdruck.	Verhandl. D. Path. Geselsch. 20 : 118, 1925.
82	Schmidtmann. Experimentelles zur Frage der Schrumpfniere.	Verhandl. D. Path. Geselsch. 22 : 226, 1927.
83	Schmidtmann und Hüttich. Die Bedeutung der Gefäszwandreaction für die Arteriosclerose.	Virch. Arch. 267 : 600, 1928.
84	Spronck. Le poison diphtérique consideré principalement au point de vue de son action sur le rein.	Comptes rendus 290, 1889. Gerefer. door v. Kahlden.
85	Spronck, Wintgens en v. d. Brink. De diphterie bacil en zijn pathogene beteekenis.	Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 25 : 685, 1889.
86	Steinbisz. Über experimentelle alimentaire Atherosclerose.	Virch. Arch. 212 : 152, 1913.
87	Stoddard. A note on experimental nephropathy from some bacterial poisons.	J. Med. Research 34 : 343, 1916.
88	Suzuki. Zur Morphologie der Nierensekretion.	Jena 1912.
89	Suzuki. Experimentelle „Habu" Gift Nephritis.	Mitt. a. d. Path. Instit. der Kaiserl. Univers. zu Sendai, Bd. I, H. 2 : 225, 1921.
90	Suzuki. Experimentelle Studien über die chronische Nephritis, welche aus der akuten hervorgeht.	Mitt. a. d. Path. Instit. der Kaiserl. Univers. zu Sendai, Bd. I, H. 2 : 243, 1921.

91	Takayasu. Über die Beziehungen zwischen anatomischen Glomerulusveränderungen und Nierenfunction bei experimentellen Nephritiden.	D. Arch. f. Klin. Med. 92 : 127, 1907.
92	Takenomata. Experimenteller Beitrag zur Pathogenese der Streptococcennephritis.	Mitt. a. d. Path. Instit. der Kaiserl. Univers. zu Sendai, Bd. II, H. 1 : 15, 1923.
93	Wiesel und Hess. Über die Wirkung von Adrenalin bei akuten experimentellen Nephropathien.	Wiener Klin. W. 26 : 317, 1913.
94	Wiesel und Hess. Über experimentellen Morbus Brightii.	Ztschr. f. Exp. Path. u. Ther. 17 : 74, 1915.
95	Wolff. Experimentelle Untersuchungen über die Nierenveränderungen bei Diphterie.	Klin. W. 1: 581, 1922.
96	Wolff. Die experimentelle Diphterie-infektion der Maus	Virch. Arch. 238: 237, 1922.

HOOFDSTUK V

EIGEN ONDERZOEK OVER DE GEVOLGEN VAN ROODVONKSTREPTOCOCCEN-INJECTIES BIJ HONDEN EN KONIJNEN.

A. Overzicht van de verwekte afwijkingen; Onderzoek naar het ontstaan van immuniteit.

Het uitgangspunt van het onderzoek waren de mededeelingen van Duval en Hibbard (4, 5 en 6), welke op blz. 89 uitvoerig besproken werden. Deze onderzoekers slaagden er wel niet in een echte glomerulo-nephritis te verwekken, doch het gelukte hun wel door intraperitoneale injectie van roodvonkstreptococcen bij geïmmuniseerde konijnen een zware beschadiging van de glomeruli te verkrijgen, zonder dat de tubuli ernstige laesies vertoonden. Verder kon uit de buikholte van het immune konijn 2 uur na de intraperitoneale injectie van een groote hoeveelheid homologe streptococcen een vloeistof verkregen worden, door Duval lysaat genoemd, die na filtratie, bij normale konijnen en jonge honden na één intraveneuze injectie dezelfde nierveranderingen verwekte.

Deze uitkomsten noopten mij daarom speciaal tot nader onderzoek:

1°. omdat hier bij een proefdier glomerulusveranderingen optreden onder omstandigheden, die volgens de opvatting van een aantal pathologen een rol spelen in het ontstaan van de postscarlatineuze nephritis bij den mensch (zie blz. 27).

2°. omdat de proeven eenvoudig leken en makkelijk te herhalen. Vooral het verwekken van glomerulus-laesies met een in eigenschappen constante stof, het lysaat, opende de mogelijkheid tot vele interessante experimenten.

Om het onderzoek van Duval en Hibbard zoo nauwkeurig mogelijk te herhalen, verzocht ik hun overzending van de roodvonkstammen, waarmede zij hunne experimenten verricht hadden,

een verzoek, waaraan zij op de vriendelijkste wijze voldeden.

De proef, die ik in de eerste plaats herhalen wilde, was:

1°. konijnen immuniseeren met roodvonkstreptococcen.

2°. onderzoeken of deze konijnen immuun waren.

3°. nagaan of deze konijnen inderdaad de hooge dosen homologe streptococcen in de buikholte oplosten, zoodat, èn in gekleurde uitstrijken, èn door enten op kunstmatige voedingsbodems, geen coccen meer in het peritoneaalvocht konden worden aangetoond.

4°. dit peritoneaalvocht bij andere konijnen en bij jonge honden inspuiten om te zien of hierdoor de glomeruli electief beschadigd werden.

Reeds spoedig bleek, dat de herhaling van dit gedeelte van het onderzoek van DUVAL en HIBBARD niet zoo eenvoudig was, als het oorspronkelijk leek.

In de publicatie in de Journal of Experimental Medecine van 1 October 1926, blz. 570 wordt voor de immunisatie de volgende techniek beschreven:

„Seven full grown normal rabbits were injected *subcutaneously* [1]) with saline suspensions of 48 hour growths of streptococci from blood agar slants. The animals received *two injections weekly for a period of 1 month. The first dose was one-half of the growth of a blood agar slant which amount was doubled for each succeeding dose* [1]). The last dose was approximately the growths of four slants.

Three animals of the series died during the course of the immunization but apparently not from infection as cultures prepared from the blood were negative. Death was probably due to intoxication. 1 Month after the last injection of antigen (living culture) the rabbits were tested for the PFEIFFER phenomenon and when positive were used later for the „in vivo" preparation of streptococcal lysate".

In een brief van Dr. DUVAL gedateerd 21 Juli 1927, schreef hij mij omtrent de immunisatie van de konijnen het volgende:

„The rabbit is injected *intravenously* [1]) (ear vein) with the *killed* [1]) streptococcal culture. The culture for inoculation is grown on nutrient blood-agar at 37° C. for two days. The growth is washed off of the nutrient agar with normal sterile saline. The rabbit receives 5 *c.c. of the washed and killed culture intravenously and at intervals of five days. About five injections are necessary to highly immunize the rabbit* [1]). The culture of streptococcus for rabbit

[1]) Cursiveering van mij.

immunization is killed by subjecting the saline washed and suspended culture, to 58° C. for thirty minutes".

Toen ik Dr. DUVAL na een reeks proefnemingen gedaan te hebben, mijn negatieve resultaten mededeelde antwoordde hij mij:

„In the first place I do not think your animals (rabbits) were immunized sufficiently to split the toxic principle of streptococcus scarletinae introduced subsequently into their peritoneal cavity, since you say that cultures were obtained from the peritoneal exudate. Rabbits should be highly immunized by *intravenous*[1]) injections of streptococcus scarletinae (*living*) [1]). This is accomplished by *repeated injections*[1]) over a period of *four to six weeks*[1]), allowing an *interval of three days*[1]) between the injections".

Dus iedere keer wordt een geheel andere wijze van immunisatie toegepast. Waarom de eene maal de eene, een ander keer een andere methode wordt aanbevolen, wordt niet meegedeeld.

Evenmin is het duidelijk hoe DUVAL en HIBBARD beoordeelen of een konijn door de injecties immuun geworden is. Wel is waar schrijven zij het boven reeds vermelde: „1 Month after the last injection of antigen the rabbits were tested for the PFEIFFER phenomenon", doch over den duur van de proef en de hoeveelheid in te spuiten coccen wordt niets medegedeeld, ook in latere publicaties zwijgen zij hierover.

In een brief gedateerd 11 Dec. 1927 schreef Prof. DUVAL mij als antwoord op mijn verzoek om nadere inlichtingen, dat hij de immuniteit vaststelde door de konijnen 50 c.c. van een dichte emulsie van roodvonkstreptococcen in de buikholte te brengen en dan 3 uur later het peritoneaal-exsudaat microscopisch en bacteriologisch te onderzoeken. Als er geen „whole cocci" gevonden werden en de cultures steriel bleven, werd het konijn als „highly immune" beschouwd.

Wij blijven toch nog over enkele dingen in het onzekere.

Wij weten bijvoorbeeld niet hoeveel coccen de emulsie, die intraperitoneaal wordt ingespoten, moet bevatten. Wel werd door DUVAL en HIBBARD in de eerste publicaties vermeld hoe de emulsie wordt gemaakt, die voor de bereiding van lysaat wordt ingespoten. De 50 c.c. suspensie, die wordt geïnjiceerd, is afgeslibd van 18 schuine bloedagar buizen (groei 48 uur). In een latere mededeeling vinden wij, dat gebruikt wordt 50 c.c. suspensie, afgeslibd van schapenbloedserumagar „on quart size whisky flasks".

[1]) Cursiveering van mij.

Een andere methode om de immuniteit vast te stellen wordt hoogstens vaag aangeduid. In de publicatie in de Journal of Exp. Medecine van 1926 vinden wij op blz. 568: „The filtered streptococcal lysate which was employed was prepared in the belly cavity of the immune rabbit and *„in vitro"* (cursiveering in den tekst) by treating the saline-washed streptococci with homologous immune serum". Op mijn verzoek om nadere bijzonderheden schrijft Dr. DUVAL in zijn brief gedateerd 21 Juli 1927:

„After the animal is highly immune, the blood is collected and the serum separated in the usual way. This serum in varying quantities is mixed with 1 c.c. of the living streptococcus which was employed for the immunization of the rabbit. The immune serum-streptococci mixture is allowed to be in contact for one hour at ordinary room temperature before it is passed through a BERKFELDT filter. The filtrate is then tested for toxicity".

Er wordt niet bij vermeld of de coccen bij deze wijze van lysaatvorming worden opgelost en of de mengsels steriel worden. Evenmin deelt Dr. DUVAL mede, hoe het filtraat „was tested for toxicity".

Indien wij mogen aannemen, dat het serum van een geïmmuniseerd konijn in een uur bij kamertemperatuur een suspensie van homologe streptococcen steriliseert, zou dit een bruikbare methode zijn om de immuniteit vast te stellen. Doch zooals reeds vermeld is, beschreven wordt dit niet door DUVAL en HIBBARD.

Bij de vermelding van de proeven wordt de doseering dikwijls niet duidelijk aangegeven. Nooit wordt het aantal streptococcen vermeld, dat werd ingespoten. Alleen vinden wij een keer opgegeven dat 5 c.c. lysaat overeenkomt met 1 billioen streptococcen. In verband met de verdere gegevens, die DUVAL en HIBBARD verschaffen, zou dit beteekenen, dat op een schuine bloedagar cultuur in 48 uur 0,8 billioen streptococcen zouden groeien.

Ik verkreeg (geteld volgens WRIGHT) ongeveer eenzelfde opbrengst [1]).

De allergrootste moeilijkheid was het voorkomen van verandering in eigenschappen van de streptococcenstammen. Merkwaardiger

---

[1]) Ik meende eerst 1000 maal te weinig te hebben, daar mij pas later bekend werd, dat 1 milliard in Amerika 1 billioen genoemd wordt. Ik werd in deze overtuiging gesterkt door het feit, dat, terwijl DUVAL en HIBBARD, 3 van 7 konijnen tijdens de immunisatie door toxische werking verloren mijn proefdieren van 20 maal grooter dosen geen nadeel ondervonden.

wijs vond ik in de oorspronkelijke publicaties over roodvonkstreptococcen en roodvonktoxinen van het echtpaar DICK nergens beschreven op welke voedingsbodems zij hun stammen voortkweekten, bij welke temperatuur deze bewaard werden, hoe dikwijls er moet worden overgeënt, en of de roodvonkstreptococcus tenslotte niet de eigenschap verliest om toxine te vormen. Evenmin vond ik in talrijke andere publicaties omtrent deze vraagstukken gegevens. Ook vond ik niet vermeld of de virulentie ten opzichte van proefdieren zich op den duur wijzigt.

Toen mijn onderzoekingen nagenoeg beëindigd waren, deelde Professor DUVAL mij mede, dat hij de stammen „Harrison" en „Hamilton" drie jaar geleden van Dr. DICK ontving; dat de stammen iedere week overgeënt werden op menschenbloedagar (niet vermeld hoeveel procent bloed), en dat de cultures bewaard werden bij 10—12° C. (niet vermeld of deze na overenting eerst nog in de broedstoof komen, voor zij in een temperatuur van 10—12° C. gebracht worden).

Het precies opvolgen van de techniek van DUVAL en HIBBARD was voor mij vooral daarom zoo belangrijk, omdat hunne resultaten op verschillende punten geheel afwijken van de bevindingen van andere onderzoekers. Zij vermelden deze afwijkende uitkomsten overigens zonder eenig verder commentaar.

1°. Hun streptococcenstammen waren niet pathogeen voor konijnen en wel voor honden. Negen van hun konijnen, die in groepen van 3 subcutaan, intraveneus en intraperitoneaal ingespoten werden elk met de streptococcen, die van twee schuine bloedagar cultures afgeslibd waren, vertoonden geen enkel ziekteverschijnsel; 6 jonge honden, op dezelfde wijze en met dezelfde hoeveelheden behandeld, stierven in 2—5 dagen aan sepsis, gecompliceerd door acute haemorrhagisch-lymphocytaire interstitieele nephritis.

In het handboek van KOLLE en WASSERMANN Band IV blz. 808 schrijft LINGELSHEIM (11), dat de voor den mensch pathogene streptococcen ook voor muizen en konijnen een zekere virulentie bezitten; bij ratten, katten en honden is zelfs met groote dosen moeilijk een doodelijke infectie te verwekken. Deze ervaring wordt, zoover ik kan nagaan, door alle bacteriologen, die zich over dit punt uitlaten, gedeeld.

2°. In de leerboeken der bacteriologie vindt men nooit vermeld, dat het mogelijk is om met streptococcen het PFEIFFERsche pheno-

meen te verkrijgen. In het leerboek van KOLMER (9) vindt men deze mogelijkheid zelfs absoluut ontkend. Bij de bespreking van het PEIFFERsche phenomeen zegt hij: „The most satisfactory results from these tests are obtained in cholera. Bacteriolysis with typhoid bacilli is less typical and more incomplete; with the paratyphoid and dysentery bacilli it is even more unsatisfactory, and in anthrax, pest and the various diseases *due to cocci it does not occur*" [1]). Nergens vond ik, met uitzondering van de publicaties van DUVAL en HIBBARD, mededeelingen van onderzoekers, die het tegendeel beweerden.

Ondanks de groote bereidwilligheid van Dr. DUVAL om telkens inlichtingen te verschaffen bleek het onmogelijk om door briefwisseling alle noodzakelijke gegevens over de te volgen techniek te krijgen, te meer daar de tijd, die verliep tusschen het afzenden van een brief en het ontvangen van antwoord, door den grooten afstand meestal 1½ maand bedroeg. In dien tijd was ik meestal al weer op nieuwe bezwaren en moeilijkheden gestooten. De beste oplossing, zelf een bezoek te brengen aan het laboratorium te New-Orleans, was natuurlijk uitgesloten. Ik ben er dus, ondanks alle pogingen, niet in geslaagd om de proefverhoudingen van DUVAL en HIBBARD precies te leeren kennen. Mijn proeven zijn daarom ook niet geheel een herhaling geworden van hun experimenten. Bovendien openden zich tijdens het onderzoek nieuwe gezichtspunten, die aanleiding gaven om proeven te doen, die opzettelijk van die van DUVAL en HIBBARD afweken.

Ik beschikte in het begin over een drietal roodvonkstreptococcenstammen:

1. — Een der roodvonkstammen van het Rijks Serologisch Instituut, welke mij door Prof. ALDERSHOFF was afgestaan. Deze streptococcen werden door mij op 18 Augustus 1927 geënt in ascitesbouillon; na 48 uur werden bij 2 witte muizen 0,2 c.c. van de cultuur in den staartwortel ingespoten. Beide muizen stierven in enkele dagen; uit hartebloed en milt werden GRAM + haemolytische streptococcen in reincultuur verkregen. Deze coccenstam, die daarna stam Muis werd genoemd, werd op 5 % menschenbloedagar uitgezaaid en 2 maal per week overgeënt, en dan bij 37° in de broedstoof bewaard.

[1]) Cursiveering van mij.

De onderzoekingen van MARMOREK (12), die 33 % ascitesbouillon aanbeveelt als voedingsbodem, waarin streptococcen hun virulentie behouden en een mededeeling van KUCZYNSKI (9) dat de streptococcen, waarmee hij bij muizen experimenteele nephritis verwekte, in ascitesbouillon een constante virulentie behielden, brachten mij er toe den 17en September mijn stammen verder in 33 % ascitesbouillon over te brengen. Er werd 2 maal per week overgeënt; de cultures stonden steeds in de broedstoof. Het lukte mij niet de cultures altijd vrij te houden van besmetting en herhaaldelijk was het uitzaaien op platen (ascitesagar) noodzakelijk om de coccen weer in reincultuur te krijgen.

Dr. PONDMAN deelde mij mede, dat de roodvonkstammen in het Rijks Serologisch Instituut op 33 % schapenbloedagar bewaard werden. Overenten geschiedt 1 maal in de 2 weken. Na de enting komen de bloedagarcultures 24 uur in de broedstoof en blijven dan verder bij kamertemperatuur liggen. *Vanaf* 25 *November* 1927 *zijn al mijn stammen op deze wijze bewaard.*

2. — Stam HARRISON. Deze stam, die ik 17 September 1927 van Prof. DUVAL ontving als bloedagarculture, heb ik geheel behandeld als stam Muis; de streptococcen werden dus eerst in ascitesbouillon bij 37°, later op schapenbloedagar bij kamertemperatuur bewaard.

De stam HARRISON werd door DUVAL en HIBBARD bij de meeste van hunne experimenten gebruikt.

3. — Stam HAMILTON. Deze werd mij door Prof. DUVAL tegelijk met de vorige toegezonden. Deze streptococcen werden steeds op dezelfde wijze als de stam Muis en stam HARRISON bewaard.

Voor de proeven, die in het begin van 1928 op honden verricht werden, had ik nog over 8 andere streptococcenstammen de beschikking. Deze zijn steeds op 33 % schapenbloedagar bewaard en 1 maal in de 2 weken overgeënt. Herkomst en nadere bijzonderheden zullen bij de beschrijving van de proeven vermeld worden.

De streptococcenstammen Muis, HARRISON en HAMILTON waren begin April 1928 nog sterk haemolytisch. Zij waren niet meer geheel GRAM vast; bij wat sterk differentieeren lieten zij de kleurstof los. Het morphologisch aspect was hetzelfde als in September 1927.

Een eigenaardige ontdekking deden wij aan het einde van onze proefreeks. DUVAL en HIBBARD vermelden, dat zij de streptococcen suspendeeren in physiologische zoutsolutie. Dezelfde techniek

heb ik gevolgd en nam hierbij aan, dat de streptococcen door het tijdelijk verblijf in dit ongewone medium geen veranderingen ondergaan, temeer daar wij weten, dat de roodvonkstreptococcus tamelijk resistent is. Voor de injecties plaatste ik de emulsie soms in de stoof, om de vloeistof op lichaamstemperatuur te brengen. Speciaal bij intraperitoneale injecties van groote hoeveelheden verzuimde ik dit nooit. Tot mijn verbazing ontdekte ik, toen ik konijnen onderzocht op het PFEIFFERsche phenomeen en als contrôle vóór de inspuiting de emulsie op bloedagar uitzaaide, dat zich nagenoeg geen streptococcencolonies ontwikkelden.

Daarop nam ik de volgende proef, die de gevoeligheid van roodvonkstreptococcen voor zoutsolutie en ook voor RINGER vloeistof duidelijk aantoont.

In een buisje zoutsolutie worden met een öse, een aantal kolonies van een bloedagarplaat (groei 48 uur) begroeid met stam HARRISON gesuspendeerd. In een ander buisje met zoutsolutie werd een aantal kolonies van een bloedagarplaat begroeid met stam HAMILTON gesuspendeerd.

Op dezelfde wijze wordt een emulsie van HAMILTON- en een emulsie van HARRISON streptococcen in RINGERsche vloeistof verkregen.

Direct na de bereiding wordt met een öse een druppel van de 4 emulsies ieder op een verschillende bloedagarplaat gebracht en uitgestreken. Hierop ontwikkelt zich een dichte groei.

De helft van de emulsies wordt nu in de broedstoof gezet, de andere helft blijft bij kamertemperatuur staan. Na 4 uur wordt na goed omschudden uit elk van de 8 buisjes met een öse een druppel op een bloedagarplaat gebracht en uitgestreken. Van de emulsies die in de stoof gestaan hebben, komt op de agarplaat geen enkele kolonie op. De agarplaten beënt met de bij kamertemperatuur bewaarde emulsies in zoutsolutie, vertoonen vrij veel kolonies, doch niet het tiende gedeelte van hetgeen er op de direct geënte platen groeide. Op de platen met de in RINGER geëmulsioneerde streptococcen groeiden maar enkele kolonies.

Na deze ontdekking heb ik de coccen steeds onmiddellijk voor de injectie gesuspendeerd. In hoeverre dit verschijnsel DUVAL en HIBBARD parten gespeeld kan hebben, is niet uit te maken. Ook bij mijn eerste proeven is deze factor niet in rekening te brengen. Ik heb nooit opgeteekend, of de emulsies onmiddellijk na de bereiding werden ingespoten. Zeker is het, dat een enkelen keer de injectie pas 16 uur na de bereiding plaats vond.

Proef I

6 konijnen kregen ieder van 24 Augustus tot 13 September 1927 met 5 dagen tusschenpoos 5 intraveneuze injecties met de gewasschen streptococcen (stam Muis), afgeslibt van een schuine bloedagarcultuur (groei 48 uur) en geïnactiveerd door verhitten tot 58° gedurende 48 uur.

Konijn 1 wordt 3 uur na de laatste injectie dood in het hok gevonden; de 5 overige konijnen vertoonen niets bijzonders. Op 23 September wordt van elk van de 5 konijnen 5 c.c. bloed uit de oorvene genomen. Van ieder wordt het serum in wisselende hoeveelheden gemengd met een homogene emulsie van de homologe streptococcen, om gedurende een uur bij kamertemperatuur te blijven staan.

Emulsie was verkregen door afslibben van 5 schuine agarcultures met 25 c.c. zoutsolutie. De verkregen coccen werden door watten gefiltreerd en daarna eenmaal gewasschen.

In de mengsels, die in den hangenden druppel, onder het microscoop vervolgd werden, was na een uur geen spoor van lysis te zien. De coccen waren geheel onveranderd. Ook door serum en coccen langer in contact te laten, bij kamertemperatuur en in de broedstoof werd geen lysis verkregen. Uit de mengsels, die werden uitgezaaid, groeiden de streptococcenkolonies rijkelijk.

Bij deze proef, die geheel volgens de voorschriften van Duval werd uitgevoerd (zie blz. 101 en 103) verkregen wij dus uitkomsten, die overeenstemmen met de klassieke opvatting en in strijd zijn met de bevindingen van Duval en Hibbard (zie blz. 104).

Proef II

Hiervoor werden gebruikt konijn 2 tot en met 6, die proef I overleefden.

Daar wij vreesden, dat het verkrijgen van lysaat niet mogelijk zou zijn, trachtten wij de proef van Duval en Hibbard te herhalen, waarbij door intraperitoneale inspuiting van geïmmuniseerde dieren met groote doses coccen glomerulusveranderingen verkregen werden. Omdat ik meende te geringe hoeveelheden streptococcen ingespoten te hebben (zie blz. 103) wilde ik eerst de 5 overlevende konijnen van proef I nog beter immuniseeren. Daartoe werden zij van 24 September tot 1 October 4 maal met groote hoeveelheden streptococcen ingespoten. (Voor doseering en nadere bijzonderheden zie blz.125—129). Deze inspuitingen hadden tot resultaat, dat met uitzondering van konijn 4 (zie proef III) alle konijnen in korten tijd stierven.

Bij de obductie werd bij 3 een acute endocarditis gevonden. Deze 3 konijnen hadden ook een diffuse glomerulo-nephritis, doch deze was in één geval slechts van zeer lichten graad. Het 4e konijn had een diffuse glomerulonephritis, terwijl het endocard normaal was (beschrijving van het histologisch onderzoek zie blz. 151—159).

Bij 3 van de 4 proefdieren werd een Gram + haemolytische streptococcus in reincultuur uit het hartebloed gekweekt. Behalve bij konijn 4 kwamen wij dus niet aan de intraperitoneale injectie toe.

Proef III

Deze proef geschiedde met konijn 4, de eenige, die de 4 intraveneuze injecties van 24 September tot 1 October zonder schade verdroeg.

18 October. Buik onthaard en een plek van den buikwand met novocaïne ongevoelig gemaakt. 25 c.c. emulsie, bevattende homologe streptococcen, die in 30 c.c. ascitesbouillon 25 uur zijn gegroeid, daarna gewasschen en door watten gefiltreerd, worden, zonder verwarmd te zijn, intraperitoneaal ingespoten.

Na 20 minuten wordt een kleine incisie gemaakt; 20, 40, 60 en 75 minuten na de injectie wordt peritoneaalvocht opgezogen. Alle proefjes worden uitgestreken en bevatten veel GRAMpositieve streptococcen. Een kleine hoeveelheid van het laatst opgezogen vocht wordt in de broedstoof gezet. Den volgenden dag bevat dit zeer rijkelijk GRAMpositieve streptococcen.

3 uur na de injectie leeft het konijn nog, 15 uur later wordt het dood gevonden. Hartebloed en peritoneaalvocht steriel geënt geven een reinculture van GRAMpositieve haemolytische streptococcen.

Microscopisch onderzoek van de nieren gaf het beeld van een acute diffuse glomerulo-nephritis (zie blz. 154).

Hier hadden wij de PFEIFFERsche proef volgens het klassieke schema uitgevoerd, daar DUVAL en HIBBARD pas later in een brief eenige inlichtingen verstrekten over de door hen gevolgde techniek (zie blz. 102).

Het blijkt, dat er hier van het oplossen der streptococcen in de buikholte ook na 3 uur geen sprake was. Misschien was onze doseering te hoog.

Proef IV

3 konijnen (7, 8 en 9) worden te beginnen met 24 September herhaaldelijk intraveneus ingespoten met stijgende hoeveelheden roodvonkstreptococcen (stam HARRISON). De eerste maal met een geïnactiveerde emulsie, later met levende coccen. (Voor nadere bijzonderheden zie blz. 130).

Konijn 8 en 9 sterven respectievelijk op 27 en 31 October met endocarditis, sepsis (reincultuur van GRAM + haemolytische streptococcen uit het hartebloed) en diffuse glomerulo-nephritis.

Konijn 7 sterft pas na een lange reeks injecties, die voortgezet worden gedurende 4 maanden, in uiterst vermagerden toestand.

Cultures geënt met hartebloed blijven steriel. De nier vertoont bij microscopisch onderzoek slechts eenige geringe verschijnselen van glomerulonephritis.

De proeven I tot en met IV, die in vele opzichten afweken van de proeven, die DUVAL en HIBBARD namen, leidden misschien juist hierom tot afwijkende maar zeer merkwaardige resultaten.

Bij 8 konijnen, die eerst met gedoode coccen in geringe doseering, later met groote dosen levende coccen intraveneus (alleen konijn 4 ook intraperitoneaal) worden ingespoten, ontstaat in 4 gevallen

een acute endocarditis, in 6 gevallen een zekere, in 2 gevallen een dubieuze acute diffuse glomerulo-nephritis.

De volgende deelen van dit hoofdstuk hebben wij speciaal aan het pathologisch-anatomisch onderzoek van de nieren van deze proefdieren gewijd. Hierbij zullen de proefreeksen I—IV uitvoeriger beschreven worden.

De proefreeksen II, III, en IV brengen verder eenige resultaten, die met de conclusies van DUVAL en HIBBARD in strijd zijn. Terwijl het hun nooit lukte om uit gestorven proefkonijnen streptococcen te kweeken en zij meenen, dat de streptococcus scarlatinae voor het konijn niet pathogeen is, bleek deze pathogeniteit bij onze proefverhoudingen wel degelijk te bestaan.

Proef V

3 konijnen (10, 11 en 12) worden op 12 October intraveneus ingespoten ieder met de gewasschen niet geïnactiveerde streptococcen (stam HARRISON), die in 48 uur in 20 c.c. ascitesbouillon groeiden (door de dosis te verhoogen trachtte ik het „billioen" streptococcen, zie blz. 103, te bereiken). De dieren vertoonden 8 uur na de injectie geen bijzonderheden.

18 uur na de inspuiting wordt konijn 10 dood gevonden. Konijn 11 stierf 36 uur na de injectie.

Bij de sectie werden geen afwijkingen gevonden; door nauwkeurig histologisch onderzoek kon bij beide konijnen een glomerulo-nephritis worden uitgesloten. In beide gevallen werd uit het hartebloed in meerdere voedingsbodems geënt. Hieruit verkregen wij in reincultuur een GRAMpositieve haemolytische streptococcus.

Konijn 12 vertoont de dagen na de injectie geen bijzonderheden. Het wordt van 28 October tot 14 November nog 3 maal subcutaan ingespoten met ongeveer $^1/_3$ van de hoeveelheid levende coccen, die op 12 Oct. intraveneus werden geïnjiceerd.

Het dier stierf 18 November. Bij de sectie werden behalve een sterke vermagering geen afwijkingen gevonden; geen glomerulo-nephritis. In cultures uit het hartebloed groeiden geen streptococcen, wel een groote GRAM+ diplococcus (diplococcus crassus?) waarschijnlijk een verontreiniging.

Ook hier blijkt weer de pathogeniteit van de streptococcus voor het konijn. Ook zonder dat endocarditis of andere gelocaliseerde infectie ontstond, stierven konijn 10 en 11 met een bacteriaemie. Wel moet in aanmerking genomen worden, dat de doseering zeer hoog was (ongeveer 10 maal zooveel als DUVAL en HIBBARD gewoonlijk inspoten).

Konijn 12 zou vergeleken kunnen worden met de konijnen, waarvan DUVAL en HIBBARD schrijven, dat zij tengevolge van de injectie stierven, zonder dat coccen konden worden gekweekt, dus waarschijnlijk door een toxische werking.

Proef VI

6 jonge konijnen (13 tot en met 18) worden ingespoten met *stam* HAMILTON.

Op 3 en 8 November met 5 c.c. matig dichte emulsie, geïnactiveerd, intraveneus.

Op 16 en 22 November 5 c.c. matig dichte emulsie niet geïnactiveerd subcutaan. (nadere bijzonderheden over de doseering zie blz. 134).

Op 8 December sterft konijn 15. Bij de sectie wordt op de plaats van de laatste injectie een plek necrotisch weefsel gevonden. Er was een lichte diffuse glomerulo-nephritis (voor beschrijving van het histologisch onderzoek zie blz. 161). Cultures die uit het hartebloed aangelegd werden bleven steriel.

Konijn 16 stierf 20 December met etterige bronchopneumonieën. Daar in dezen zelfden tijd een groot aantal konijnen stierf, ook van degenen, die niet ingespoten waren, moeten wij dit waarschijnlijk aan een stal-infectie wijten (zie ook blz. 115). Er werden geen cultures aangelegd, er was geen glomerulo-nephritis.

De overige 4 konijnen krijgen van 6 Januari tot 14 Februari 1928 injecties van stijgende doses levende coccen, intraveneus. Eerste 4 injecties voor ieder konijn $^1/_8$ van de streptococcen, die op een bloedagarplaat (7 bij 12 c.M.) gegroeid waren in 48 uur. De coccenemulsie voor de 2de en 4de injectie worden 4 dagen bij —6° C bewaard; 5de injectie $^1/_{12}$ van den groei van een bloedagarplaat; 6de injectie dubbele hoeveelheid, maar bewaard bij —6° C; 7de en 8ste injectie $^1/_4$ van hetgeen in 48 uur op een bloedagarplaat groeit. De 4 konijnen verkeeren voortdurend in uitstekenden toestand.

Op 3 Maart worden zij intraperitoneaal ingespoten, ieder met 50 c.c. vaneen emulsie van in zoutsolutie gewasschen en door watten gefiltreerde streptococcen die in 48 uur op 7 bij 12 c.M. bloedagar gegroeid zijn (geteld volgens WRIGHT, 16 milliard).

Na 3½ uur wordt onder locaalanaesthesie een kleine incisie in den buik gemaakt. Van alle konijnen worden van de peritoneale vloeistof uitstrijkjes gemaakt. In deze uitstrijkjes, gekleurd volgens GRAM, worden slechts enkele GRAMpositieve diplococcen gevonden. De praeparaten zijn vol polynucleaire leucocyten. Ook worden 3 druppels van de peritoneaalvloeistof op een bloedagarplaat uitgestreken; na 48 uur in de broedstoof gestaan te hebben, waren deze nog steriel. *Echter bleven ook de op dezelfde wijze aangelegde contrôleentingen van de ingespoten vloeistof zonder resultaat.* De ingespoten emulsie, die voor de injectie 1½ uur in de broedstoof gestaan had, was dus steriel (zie blz. 106). Geen van de dieren ondervond van deze proef groot nadeel.

11 Maart wordt de proef op dezelfde wijze herhaald. Alleen worden nu de streptococcen met bouillon gewasschen en pas vlak voor de injectie in zoutsolutie van 37° gesuspendeerd.

4 tot 4½ uur na de injectie wordt op dezelfde wijze wat peritoneaalvocht verkregen. Bij alle konijnen worden in de uitstrijkjes slechts enkele GRAMpositieve diplococcen gevonden. Uitzaaien van 1 druppel op bloedagar heeft het volgende resultaat:

Konijn 13 veel haemolytische kolonies.

Konijn 17 en 18 vrij veel haemolytische kolonies.

Konijn 14 slechts 1 haemolytische kolonie.

De contrôleplaat, beënt met een druppel van de ingespoten emulsie, vertoont een zeer dichten groei.

Op 27 Maart sterft konijn 17 aan peritonitis. Uit het hartebloed wordt een GRAMpositieve haemolytische streptococcus rein gekweekt.

30 Maart krijgen de 3 overlevende konijnen dezelfde intraperitoneale injectie als 11 Maart. De dieren worden 4½ tot 5 uur na de injectie door luchtembolie gedood.

Bij konijn 13 wordt 30 c.c., bij konijn 14 25 c.c. en bij konijn 18 40 c.c. vocht uit de buikholte verkregen. Hierin ontstaat na eenigen tijd een gering stolsel.

De buikinhoud van konijn 14 is steriel.

Van beide andere konijnen komt op de met peritoneaalvocht geënte bloedagarplaten een groot aantal kolonies op. Op de contrôleplaat was er weer dichte groei.

Van alle konijnen van deze proef werden de nieren nauwkeurig histologisch onderzocht. Alleen bij konijn 15 werden verschijnselen van glomerulonephritis gevonden (zie blz. 161).

Deze proef kan tot zekere hoogte als een bevestiging gelden van de bevindingen van DUVAL en HIBBARD. Inderdaad kon 1 van de 4 konijnen na 4½ uur de buikholte steriliseeren. Bij dit konijn werden, evenals bij de 2 andere, in het peritoneaalvocht bij microscopisch onderzoek nog enkele coccenresten gevonden; de vloeistof bevatte bij alle 3 de konijnen veel polynucleairen.

Of wij hier werkelijk een PFEIFFERsch phenomeen hebben, of dat de coccen op andere wijze (phagocytose b.v.) vernietigd zijn, hebben wij niet kunnen uitmaken.

In aanmerking moet genomen worden, dat de coccen in de maand Maart reeds lang op ongeschikten voedingsbodem (zie blz. 104 en 106) voortgekweekt waren en hun virulentie grootendeels ingeboet hadden.

Proef VII

Het vocht, dat bij proef VI uit de buikholte van de konijnen 13, 14 en 18 verkregen werd, samen 95 c.c., zou nu identiek moeten zijn aan het lysaat van de proeven van DUVAL. Door DUVAL werd dit vocht door een BERKEFELD kaars gefiltreerd. Daar uit onze vorige proeven gebleken was, dat het kleine aantal streptococcen, dat dit lysaat nog bevatte voor konijnen onschadelijk was, lieten wij dit filtreeren achterwege.

Van de 95 c.c. werden 15 c.c. intraveneus ingespoten bij konijn 27 (een 6 maanden oud normaal konijn van 1800 Gr.) en respectievelijk 60 en 20 c.c. bij hond 14 en hond 15.

Hond 14 was een klein dier ± 6 maanden oud; van hond 15 was de juiste leeftijd onbekend, doch geheel volwassen was dit proefdier nog niet.

Konijn 27 stierf direct in aansluiting aan de injectie met verschijnselen,

die geleken op die van een anaphylactische shock. Bij de sectie werden geen afwijkingen gevonden.

Hond 14 braakte eenige uren na de injectie; hond 15 verdroeg de inspuiting zonder eenig bezwaar. De dieren waren de volgende dagen steeds vroolijk. De urine, die de eerste 5 dagen na de injectie iederen dag werd onderzocht en ook nog eens op den 15den dag, bevatte nooit meer dan een spoor albumen en nooit cylinders of roode bloedlichaampjes.

Hond 14 werd op den 15den dag gedood; bij de sectie werden geen afwijkingen gevonden. Het histologisch onderzoek van de nieren wees uit, dat de glomeruli volkomen normaal waren.

Deze proef, die als een echter niet absoluut nauwkeurige herhaling van de hoofdproef van DUVAL en HIBBARD te beschouwen is, verliep dus negatief. De Amerikaansche onderzoekers vonden, dat een intraveneuze injectie van 5 c.c. lysaat voldoende was om bij jonge honden een albuminurie en een macroscopisch zichtbare haematurie te verwekken. Twee van de honden stierven zelfs 3 en 4 dagen na de inspuiting onder toxische verschijnselen. Bij het histologisch onderzoek van de nieren bleek een uitgebreide glomerulusaandoening te bestaan.

Als reden, dat wij bij de herhaling van dit experiment geheel negatieve resultaten verkregen, moeten wij aan de volgende mogelijkheden denken:

1°. Ons lysaat was niet gelijk aan dat van DUVAL en HIBBARD, omdat het niet gefiltreerd was. Het is moeilijk aan te nemen, dat gefiltreerd lysaat sterker zou werken dan ongefiltreerd, doch wij kunnen deze mogelijkheid niet geheel uitsluiten (zie de onderzoekingen van ALDERSHOFF (1) over den geremden bacteriegroei). Waarom DUVAL en HIBBARD hun lysaat filtreeren, is niet duidelijk, zij vermelden uitdrukkelijk dat het reeds vóór het filtreeren steriel is en dat ook in de uitstrijken geen coccen gevonden worden.

2°. De vloeistof uit de buikholte van konijn 13 en 18 was geen echt lysaat, omdat niet alle coccen waren opgelost. Hiertegen valt aan te voeren, dat het lysaat van konijn 14 steriel was. Hond 14 ontving hiervan ± 16 c.c. Hond 15 ruim 5 c.c.

3°. De coccen waren in hun eigenschappen veranderd.

Dit laatste bezwaar zal wel steeds het grootste struikelblok zijn voor experimenten op dit gebied, zoolang wij omtrent de factoren, die de eigenschappen van bacteriën bij voortkweeken op kunstmatige voedingsbodems beïnvloeden, niet over nauwkeurige gegevens beschikken. Hoe snel de streptococcen in hun pathogene

eigenschappen veranderen kunnen leerden ons de proeven van ARNTZENIUS (2). Een streptococcenstam die eerst zeer virulent voor muizen was, was een week later, zelfs als groote hoeveelheden werden ingespoten, voor muizen ongevaarlijk geworden.

Proef VIII

4 konijnen (23—26) worden van 6 Januari 1928 tot 21 Februari intraveneus ingespoten met stijgende doses streptococcen, stam HARRISON, eerste 2 keer geïnactiveerd. (Eerste injectie $^1/_8$ van de oppervlakte, groei op bloedagar 7 bij 12 cM., laatste maal $^3/_4$ van een dergelijke bloedagarculture). In het geheel 11 injecties. Konijn 24 wordt 24 Februari dood gevonden. Bij de sectie blijkt een acute endocarditis te bestaan. Uit het hartebloed wordt een GRAM+, haemolytische streptococcus gekweekt. Het nieronderzoek was door de sterke autolytische veranderingen niet meer mogelijk.

Den 4den Maart worden de overige 3 konijnen intraperitoneaal ingespoten elk met $^1/_3$ van de afgeslibde streptococcen, die in 48 uur op 4 schuine 33 % schapenserumagar cultures in flesschen (oppervlakte 7 bij 2 cM.) gegroeid zijn. (DUVAL en HIBBARD bevelen in hun publicatie in de Journal of Exp. Med. van 1 Aug. 1927 schapenbloedserumagar aan). Deze coccen zijn met bouillon afgeslibd en gewasschen. Eerst kort voor de injectie is de emulsie met op 37° verwarmde zoutsolutie verdund.

Op dezelfde wijze als in proef VI beschreven, wordt na 3½uur peritoneaalvloeistof opgezogen, uitgezaaid op een bloedagarplaat en uitgestreken op objectglaasjes.

In de uitstrijkjes met GRAM gekleurd, werden bij de 3 konijnen GRAM+ streptococcen gevonden; bij konijn 26 vond men er veel, bij konijn 25 slechts enkele, en deze waren niet fraai gekleurd en wat kleiner; alsof zij reeds gedeeltelijk opgelost waren. De peritoneaalvloeistof was vrij helder; in de uitstrijkjes zag men niet veel leucocyten.

Op de bloedagarplaat van konijn 26 ontwikkelde zich een dichte groei; op die van konijn 23 was deze minder sterk; op de plaat van konijn 25 kwamen maar 3 haemolytische kolonies op.

De contrôleplaat beënt met de ingespoten emulsie vertoonde een zeer dichten groei.

Konijn 23 stierf op 17 Maart aan etterige peritonitis en konijn 26 op den 9en aan een etterige pericarditis. Uit beide wordt naast een aantal andere micro-organismen ook een GRAM+ streptococcus gekweekt. (Haemolyse niet onderzocht). Konijn 25 sterft aan de verwondingen bij een gevecht met andere konijnen opgelooper op 17 Maart. Bij de sectie worden geen afwijkingen gevonden. Hartebloed steriel.

Van de 4 konijnen werden de nieren histologisch nauwkeurig onderzocht. Van konijn 24 waar de sectie lang na den dood plaats vond was door de vergevorderde autolyse een betrouwbaar onderzoek niet meer mogelijk. Bij de 3 andere konijnen werd geen afwijking aan de glomeruli gevonden.

Ook voor den HARRISON stam kon dus een konijn dusdanig geimmuniseerd worden, dat in de buikholte gebrachte coccen in 4 uur nagenoeg verdwenen. In zooverre kan deze proef dus even

als de vorige als een bevestiging dienen van hetgeen DUVAL en HIBBARD mede deelen. Dat de stam HARRISON ook in Februari zijn pathogene eigenschappen niet geheel had verloren, wijst de geschiedenis van konijn 24 uit. Dat bij konijn 23 en 26 streptococcen werden gevonden is minder bewijzend. Er was hier een gemengde infectie (waarschijnlijk door de geïnfecteerde buikwond).

Proef IX

4 konijnen (19—22) worden op 26 October intraveneus ingespoten met een emulsie van streptococcen (stam HARRISON) geïnactiveerd. Van 28 October 1927 tot 18 Januari 1928 6 injecties, 3 subcutaan en daarna 3 intraveneus met matige hoeveelheden levende streptococcen.

8 December 1927. 16 dagen na de laatste subcutane injectie sterven konijn 20 en 21. Bij de sectie worden behalve enkele kleine witte knobbeltjes en enkele haemorrhagische haardjes in de longen geen afwijkingen gevonden. Konijn 21 had op de plaats van de laatste inspuiting een absces.

26 December 1927. 1 dag na de eerste intraveneuze injectie met niet geïnactiveerde streptococcen sterft konijn 22. Bij de sectie worden geen belangrijke afwijkingen gevonden.

22 Januari 1928. 4 dagen na de laatste intraveneuze injectie sterft konijn 19. Dit konijn heeft een empyema thoracis, waarin GRAM negatieve diplococcen gevonden worden.

Geen van deze proefdieren had een glomerulo-nephritis.

Cultures uit het hartebloed van konijn 20, 21 en 22 in ascites- en glucosebouillon blijven steriel. Het bloed van konijn 19 bevat een GRAM negatieve niet haemolytische streptococcus.

Deze proef, waaruit weinig conclusies te trekken zijn, vermeld ik alleen ter wille der volledigheid. De oorzaak, dat geen dezer konijnen een streptococcensepsis kreeg, kan liggen in het subcutaan injiceeren of in de verzwakte virulentie van de coccen door langer verblijf in zoutsolutie voor de injectie. (zie blz. 106).

Waaraan de dieren stierven was niet uit te maken. In de maand December stierven behalve deze proefdieren en konijn 16 (zie blz. 111) ook een aantal konijnen, die niet voor proeven gebruikt waren, waarbij door de sectie den dood evenmin op eenvoudige wijze verklaard kon worden.

Wij vonden dus, dat de roodvonkstreptococcus wel pathogeen is voor konijnen. Dit is in tegenspraak met de resultaten van DUVAL en HIBBARD. Zij vermelden, dat zij nooit streptococcen konden kweeken uit konijnen, die als gevolg van de injecties van groote dosen stierven. De grootste dosen streptococcen, die wij injiceerden,

waren niet grooter, dan die welke DUVAL in bepaalde gevallen inspoot. Wel was de gemiddelde dosis van DUVAL lager dan die van ons.

De proeven van DUVAL en HIBBARD met honden, speciaal die, waarbij de groote virulentie van de roodvonkstreptoccoccus voor deze diersoort moet blijken, hebben wij eveneens herhaald.

Gezien de verhoogde virulentie voor konijnen, welke de roodvonkstammen tijdens ons onderzoek aan den dag legden, verwachtten wij, dat de stammen voor den hond ook wel sterk pathogeen zouden zijn. Uit de volgende proeven zal blijken, dat dit niet het geval was.

Proef X

7 October. Twee kleine jonge honden (hond 1 en hond 2) worden intraveneus ingespoten met de streptococcen uit 90 c.c. ascitesbouillon (groei 48 uur), volgens WRIGHT geteld 86 milliard cocci; hond 1 krijgt 65 en hond 2 21 milliard gewasschen streptococcen. Stam HARRISON, geïnactiveerd. De dieren worden niet ziek.

De uitkomst van deze proef is geheel anders dan van een gelijksoortige, die DUVAL en HIBBARD verrichtten. Deze spoten 2 honden in met het door verhitten geïnactiveerde sediment van een streptococcencultuur. Beide honden stierven in korten tijd met insterstitiëele nephritis.

Proef XI. (Vervolg van proef X)

10 October. Hond 1 krijgt ± 100 milliard (uit 90 c.c. ascitesbouillon), hond 2 ± 40 milliard (uit 35 c.c. ascitesbouillon) levende gewasschen streptococcen (stam HARRISON) in zoutsolutie intraperitoneaal. De dieren maken de volgende dagen een wat zieken indruk.

14 October. Hond 1 ± 200 milliard, hond 2 ± 100 milliard intraperitoneaal.

17 October. Beide honden lijken weer geheel gezond.

Hond 1 krijgt intraveneus 200 milliard coccen, maakt daarna een zieken indruk.

18 October. Hond 2 lijkt minder goed.

20 October. Hond 2 dood gevonden. Bij sectie bleek er een ulcereuze endocarditis en een haemorrhagische interstitiëele en glomerulo-nephritis te bestaan. Uit het bloed en uit verschillende organen werd een GRAM-positieve haemolytische streptococcus in reincultuur gekweekt. (nauwkeurige beschrijving van het pathologisch-anatomische onderzoek op blz. 163).

Hond 1 krijgt nog eenige injecties met hooge dosen HARRISON-streptococcen en met de streptococcen uit hond 2 gekweekt, van welke inspuitingen het dier weinig stoornis ondervindt. Laatste injectie 28 October.

10 November. De coccenstam HARRISON uit 60 c.c. ascitesbouillon, en

de coccen (stam gekweekt uit hond 2) gegroeid in 75 c.c. ascitesbouillon, gewasschen, in 100 c.c. zoutsolutie gesuspendeerd en door watten gefiltreerd (geteld volgens WRIGHT 40 milliard) worden intraperitoneaal ingespoten.

Na 1½ uur wordt de hond door chloroform gedood.

De buikholte bevat 50 c.c. sterk troebele vloeistof. Bij microscopisch onderzoek blijkt het, dat de troebeling wordt veroorzaakt door leucocyten. In de leucocyten vindt men massa's coccen gephagocyteerd. Behalve in de leucocyten treft men bijna geen coccen aan. In de nieren worden met uitzondering van enkele celrijke bindweefselhaardjes en enkele ophoopingen van (grootendeels éénkernige) cellen geen afwijkingen gevonden.

Proef XII

17 October. Twee jonge vrij groote honden worden intraveneus ingespoten.

Hond 3 met de ongewasschen streptococcen (stam HAMILTON) uit 200 c.c. ascitesbouillon. (Geteld volgens WRIGHT ± 200 milliard coccen).

Hond 4 met de gewasschen streptococcen (stam HARRISON) uit 60 c.c. ascitesbouillon. (Geteld volgens WRIGHT ± 50 milliard).

Hond 3 sterft na 36 uur, hond 4 wordt na 18 uur dood in het hok gevonden. Bij beide wordt een lichte acute interstitieele nephritis gevonden. Aan de glomeruli waren geen afwijkingen.

Proef XIII

Hiertoe dienden hond 5, die ± 1 jaar en hond 6, die pas 4 maanden oud was. Injecties geschiedden intraveneus.

14 November. Voor de eerste injectie wordt een emulsie gemaakt van den streptococcenstam HARRISON, de streptococcen gekweekt uit hond 2 en de streptococcen gekweekt uit konijn 9; van elk de hoeveelheid, die in 48 uur groeit op 2 schuine bloedagarcultures (7 bij 12 c.M.), totaal 25 c.c. emulsie van gewasschen streptococcen.

Hond 6 (een kleine hond) krijgt hiervan 5 c.c., is 12 milliard.

Hond 5 15 c.c., is 36 milliard coccen.

Geen van beide honden vertoont ziekteverschijnselen de dagen, volgend op de injectie; urine bevat een spoor albumen; bij hond 5 enkele cylinders.

17 November. Injectie van zelfde coccen, zelfde hoeveelheid. Heeft geen resultaat.

25 November. Van beide honden is de urine geheel normaal; ureumgehalte van het bloedserum van beide honden minder dan 0,3 Gr. per L.

Beide honden worden hierna nog eenige malen, subcutaan, intraperitoneaal en intraveneus met groote hoeveelheden coccen ingespoten, zonder dat zij hiervan groot nadeel ondervinden. In de urine, die geregeld wordt onderzocht, worden nooit meer dan een spoor albumen en geen erythrocyten gevonden.

Hond 5 werd later nog voor andere proeven gebruikt (zie blz. 121).

Hond 6 werd met chloroform gedood. De nieren vertoonden bij microscopisch onderzoek geen afwijkingen.

Uit de proeven XI, XII en XIII, ziet men, dat de gevoeligheid voor de coccen bij verschillende honden sterk wisselt. De beoor-

deeling van de resultaten wordt echter bemoeilijkt door het feit dat de coccen door het verblijf in zoutsolutie misschien soms grootendeels gedood waren. Misschien speelde ook de vermindering in virulentie van de streptococcen een groote rol. 3 van de 6 honden, die met groote dosen streptococcen 2 of meer malen ingespoten waren, werden hiervan niet, of nauwelijks ziek. 2 dieren stierven in korten tijd met bacteriaemie. Het 6de ondervond eerst van de injecties weinig nadeel, doch stierf ten slotte aan septische endocarditis, met interstitieele en glomerulo-nephritis.

Deze resultaten wijken dus wel verre af, van hetgeen DUVAL en HIBBARD vonden. Hun honden stierven zonder uitzondering in korten tijd door injectie van veel geringere hoeveelheid coccen, als wij onze proefdieren inspoten, ook wanneer deze coccen gedood waren.

DUVAL en HIBBARD konden hun konijnen zonder bezwaar coccenhoeveelheden injiceeren, die voor honden doodelijk zijn. Wij konden daarentegen een 5-voudige hoeveelheid coccen, die bij konijn 11 en 12 (zie blz. 110) een doodelijke sepsis veroorzaakte, zonder nadeelige gevolgen bij enkele van onze honden toedienen.

Proef XIV

Daar wij een sterke vermindering van virulentie vreesden, trachtten wij deze door dierpassage te verhoogen. Ten einde den weerstand van de honden te verzwakken, spoten wij de dieren, gelijk met de streptococcen, een groote hoeveelheid fijn verdeeld cobaltglas (blauwsel) in. Toevalliger wijze werd een van de honden ook nog gedurende een paar uur aan sterke afkoeling blootgesteld.

20 December. Hond 7 en hond 8, twee vrij groote jonge honden, waarvan de juiste leeftijd onbekend is, worden intraveneus ingespoten, ieder met de helft van eenzelfde emulsie van streptococcen, als bij de vorige proef op 14 November werd ingespoten. Tegelijk met de coccenemulsie wordt bij ieder een suspensie van 3 Gr. fijn cobaltglas (blauwsel) in 20 c.c. zoutsolutie geinjiceerd.

Hond 8 vluchtte na de injectie in een schuilplaats, waaruit wij hem alleen door natspuiten konden verjagen; eerst eenige uren daarna kon het dier in een verwarmd hok geplaatst worden. De dagen, volgend op de injectie, zijn beide dieren ernstig ziek. De urine bevat bij beide enkele roode bloedlichaampjes en wat eiwit (0,5 % ESBACH).

Bij hond 7 bevat de urine zeer veel haemoglobine, waardoor de urine macroscopisch haemorrhagisch is.

Hond 7 herstelt in een week. Hond 8 wordt steeds zieker.

26 December. Hond 8 sterft.

Uit het hartebloed wordt steriel geënt in ascitesbouillon en schapenserumbouillon. Deze blijven steriel. Van milt, lever en nier worden schijfjes orgaan

gelegd op bloedagarplaten. Op de plaat, waarop een miltstukje gelegd is, komen enkele haemolytische streptococcencolonies op.

Bij het pathol. anat. onderzoek werden behalve een afzetting van het cobaltglas in de reticulo-endotheliën van milt en lever en een zware interstitieele nephritis geen afwijkingen gevonden. (Nauwkeurige beschrijving van het pathol. anat. onderzoek zie blz. 162).

Bij hond 7 werd geen obductie verricht, het dier leeft nog en is gezond.

Proef XII en XIV wijzen wel op een sterke virulentie vermindering van de streptococcen. Zelfs bij hond 8 kunnen wij niet van een echte sepsis spreken en wij moeten aannemen, dat het dier meer toxisch dan septisch gestorven is. Ook als wij met de mogelijkheid rekening houden, dat door het wasschen in zoutsolutie het grootste deel van de coccen gedood zijn, wijken onze resultaten nog sterk af van die van DUVAL en HIBBARD. Bij hun proefreeks, waar 2 jonge honden met de *gedoode* coccen van een 3 dagen oude culture werden ingespoten, was deze (wel niet nauwkeurig omschreven) hoeveelheid voldoende om beide dieren binnen 3 dagen met een acute nephritis te doen sterven.

De overtuiging, dat de coccen, die Dr. DUVAL mij in Augustus had toegestuurd, geheel andere eigenschappen gekregen hadden als zij tijdens de proeven van DUVAL en HIBBARD vertoonden bracht mij er toe om aan Dr. DUVAL nadere inlichtingen over het bewaren en overenten van de stammen te vragen; ik verzocht hem tevens mij nog eenmaal zijn stammen te willen oversturen.

In den brief, die ik als antwoord ontving, werden de gevraagde inlichtingen slechts ten deele verstrekt. Dr. DUVAL beloofde de stammen opnieuw te zullen zenden. Waarschijnlijk is deze zending verloren gegaan, ik heb niets ontvangen en ook van Dr. DUVAL verder geen bericht gekregen. Ten einde na te gaan of de eigenschappen, die DUVAL en HIBBARD aan den HARRISON en HAMILTON-stam toekennen, slechts deze stammen toekomen (tenminste onder de verhoudingen in New-Orleans) of dat deze eigen zijn aan alle roodvonkstammen, namen wij de volgende proef:

Proef XV

4 Februari. Vier jonge honden (9, 10, 11 en 12) worden intraveneus ingespoten met roodvonkstreptococcen van 8 verschillende stammen. Deze zijn op de volgende wijze verkregen.

Van 4 patiënten met typische roodvonk werd een uitstrijk van de tonsillen op bloedagar gemaakt. Van alle vier komen zeer veel sterk haemolytische streptococcencolonies op; gedeelten van den uitstrijk zijn nagenceg rein-

cultures hiervan. Deze kolonies worden na één dag uitgezaaid op bloedagarplaten in flesschen (Oppervlakte 7 bij 12 cM.).

Vier roodvonkstammen, die in het Rijks Serologisch Instituut voor de toxinebereiding gebruikt worden, werden mij door Prof. ALDERSHOFF afgestaan. Ook deze worden direct van de toegezonden cultures op bloedagarplaten uitgezaaid.

Iedere hond krijgt van ieder van de 8 stammen de hoeveelheid coccen, die in 48 uur op 1 bloedagarplaat gegroeid zijn. (Geteld volgens WRIGHT samen ± 60 milliard). De coccen zijn met bouillon afgewasschen en pas kort voor de injectie in zoutsolutie gesuspendeerd. Geen van de 4 honden wordt ernstig ziek.

Van 3 wordt op den 3den dag de urine nagezien. Deze bevat bij 2 een spoor albumen, geen roode bloedlichaampjes. Alleen hond 10 had meer eiwit in de urine. Dit dier had echter een spontane nephritis (zie blz. 54).

Deze proef bewijst, dat tenminste 8 verschillende roodvonkstammen niet pathogeen zijn voor honden. Men kan natuurlijk als bezwaar doen gelden, dat de 4 stammen, die door mij uit de keel van roodvonklijders geïsoleerd waren, niet onderzocht zijn op het toxinevormend vermogen en dat het dus niet zeker is, dat wij met roodvonkstreptococcen te doen hebben. Nemen wij echter in aanmerking, dat in onze gevallen streptococcencolonies in de uitstrijken overheerschen en dus niet als een toevallige verontreiniging beschouwd mogen worden, dan is het wel waarschijnlijk, dat wij hier met echte roodvonkstreptococcen te doen hadden.

De 10 roodvonkstreptococcenstammen, die wij onderzochten, weken dus in eigenschappen zeer sterk af van de stammen HARRISON en HAMILTON tijdens de proeven van DUVAL en HIBBARD. In den tijd, dat wij met deze stammen werkten, dat is nadat zij eenige maanden op andere voedingsbodems voortgekweekt waren als in New-Orleans (zie blz. 104), hadden zij hun pathogene eigenschappen voor honden vrijwel verloren, en kwamen geheel overeen met de 8 andere roodvonkstreptococcenstammen.

Het herhalen van de proeven van DUVAL en HIBBARD is mij dus niet gelukt. De schijnbaar zoo eenvoudige experimenten bleken bij de uitvoering buitengewoon groote moeilijkheden op te leveren.

Nog eenvoudiger, dan de proeven van DUVAL en HIBBARD leken die van TAKENOMATA (15) en DAKE (3) (zie blz. 88) welke bij konijnen en honden glomerulusafwijkingen verwekten door deze dieren in te spuiten met het filtraat van een 10 dagen oude ascitesbouillonculture van streptococcen, die zij uit de keel van roodvonklijders isoleerden. Deze proeven geschiedden vóór de publicaties

van het echtpaar DICK, doch als zij, wat wel waarschijnlijk is, met roodvonkstreptococcen gewerkt hebben, dan was dit filtraat identiek aan het roodvonktoxine van DICK.

Nu heeft een groot aantal onderzoekers de laatste jaren gezocht naar proefdieren, die gevoelig zijn voor het roodvonktoxine. Het feit, dat men hierin niet is geslaagd, bewijst, dat de resultaten van TAKENOMATA, die door DAKE bevestigd werden, toch niet verkregen kunnen worden met het gewone roodvonktoxine.

Het filtraat van TAKENOMATA was giftig voor muizen. Een injectie van 0,7 tot 1 c.c. doodde deze dieren binnen 20 uur.

Als herhaling van de proeven van TAKENOMATA en DAKE deden wij nog de volgende experimenten:

Proef XVI

Vier stammen van het Rijks Serologisch Instituut worden elk in een flesch ascitesbouillon geënt en in de stoof gezet.

Na 10 dagen blijken deze elk een reincultuur van streptococcen te bevatten. Nu worden van elk van de 4 buizen de coccen afgecentrifugeerd. De bovenstaande vloeistof wordt afgepipetteerd en hiervan wordt bij 4 muizen elk 2 c.c. intraperitoneaal ingespoten. Na 24 uur leven de muizen alle vier nog. Nu wordt opnieuw 2 c.c. van de cultuurvloeistof ingespoten. De 4 muizen stierven in 2 tot 4 dagen na de tweede injectie; in het vocht, dat uit de buikholte verkregen kon worden, worden bij alle vier streptococcen in groote hoeveelheid gevonden. De dieren stierven dus niet binnen 20 uur en bovendien niet toxisch maar septisch.

Proef XVII

TAKENOMATA vond, dat ½ c.c. filtraat per K.G. lichaamsgewicht voldoende was om bij een hond een glomerulo-nephritis te verwekken. Voorafgaande injectie met gedoode streptococcen verhoogde de vatbaarheid voor het filtraat.

20 Maart. Vier honden, waarvan er één (hond 5) ook in proef XIII en 2 (hond 10 en 11) ook in proef XV gebruikt waren, worden intraveneus ingespoten met een toxinemengsel, dat op de volgende wijze werd bereid:

De stammen HARRISON en HAMILTON, de 4 stammen van het Rijks-Serologisch Instituut en de 4 stammen door mij uit de keel van roodvonklijders geïsoleerd, worden geënt ieder in een kolf met ascitesbouillon. Na 10 dagen wordt de inhoud van iedere kolf gecentrifugeerd en de bovenstaande vloeistof afgezogen. Van iedere kolf worden 40 c.c. der bovenstaande vloeistof in een groote kolf gedaan. Deze kolf bevat nu 400 c.c. toxinemengsel. Iedere hond krijgt van dit mengsel 100 c.c. Aangezien geen van de honden zwaarder woog dan 12 K.G. kreeg iedere hond van ieder toxine dus meer dan ½ c.c. per K.G. lichaamsgewicht.

Geen van de honden werd ziek. De urine, die 3 dagen na de injectie werd onderzocht bevatte slechts een spoor eiwit, geen roode bloedlichaampjes.

Twee van de honden (hond 5, die ook in proef XIII werd gebruikt en

hond 11, die in proef XV werd gebruikt) werden 10 dagen na de injectie met chloroform gedood.

Bij het histologisch onderzoek van de nier werden geen glomerulusveranderingen en ook geen andere nierafwijkingen gevonden.

Hond 10 werd later gedood, bij het histologisch onderzoek werd een chronische interstitieele nephritis gevonden. De hond vertoonde echter reeds voor de proeven de klinische verschijnselen van een schrompelnier (zie ook blz. 54).

Ook hier dus weer waren onze proeven een bevestiging van de gangbare opvatting en de zeer merkwaardige resultaten, die door TAKENOMATA en later door DAKE verkregen werden, moeten worden toegeschreven aan bijzondere eigenschappen van hun streptococcenstammen.

Kort samengevat waren de resultaten van de beschreven proeven:

1. 23 konijnen, die vooraf geen verschijnselen van nierziekte vertoonden, werden eerst met kleine hoeveelheden gedoode, daarna met grootere hoeveelheden levende streptococcen ingespoten. Hiervan stierven er 20; één door verwonding, 5 waarschijnlijk aan een stalinfectie en 14 waarschijnlijk ten gevolge van de streptococceninjecties. De 3 konijnen, die de proeven overleefden, werden door luchtembolie gedood.

2. Bij de 14 konijnen, die naar alle waarschijnlijkheid ten gevolge van de streptococceninjecties stierven, werd bij de obductie 4 maal een acute endocarditis met acute glomerulo-nephritis gevonden, 3 maal alleen een acute glomerulo-nephritis, 2 maal alleen een endocarditis. In één van deze 2 gevallen waren toch reeds eenige lichte verschijnselen van ontsteking in de glomeruli vast te stellen. In het andere geval was de nier reeds dusdanig door autolyse beschadigd, dat een betrouwbaar histologisch onderzoek niet meer mogelijk was.

Bij het histologisch onderzoek van de gevallen van glomerulonephritis, dat in de volgende gedeelten van dit hoofdstuk uitvoerig wordt meegedeeld, bleek het, dat wij hier met typische diffuse glomerulo-nephritis te doen hebben, geheel overeenkomend met die, welke wij in de menschelijke pathologie kennen.

Wij verkregen dus glomerulusveranderingen, die sterk verschillen van die, welke DUVAL en HIBBARD bij hunne proefdieren verwekken, waarbij necrosen en multipele hyaline thrombi in de vaatkluwens optraden.

3. Bij de zelfde 14 konijnen kon 8 maal een GRAM + haemo-

lytische streptococcus na den dood uit het bloed gekweekt worden. 4 maal was het bloed steriel, 2 maal werd een GRAM + streptococcus verkregen, waarvan het haemolytisch vermogen niet onderzocht werd. Bij 6 van de 7 konijnen, waarbij glomerulo-nephritis ontstond, werd de haemolytische streptococcus uit het bloed gekweekt.

4. 2 konijnen stierven korten tijd na één inspuiting van een groote hoeveelheid levende streptococcen. Hier werden bij de sectie geheel normale nieren gevonden. Uit het bloed kon een GRAM + haemolytische streptococcus gekweekt worden.

5. Van 4 honden, die herhaaldelijk met roodvonkstreptococcen werden ingespoten, stierf er 1; de andere werden met chloroform gedood.

Het dier, dat spontaan stierf, had een acute endocarditis, een interstitieele nephritis en glomerulo-nephritis. Van de 3, die gedood werden had 1 een lichte interstitiëele nephritis.

De beide andere hadden volkomen normale nieren. De glomerulonephritis kwam, wat het histologisch beeld betreft, weer geheel overeen met de diffuse glomerulo-nephritis van den mensch en is dus niet identiek met de glomerulusveranderingen, die DUVAL en HIBBARD verkregen, na inspuiting van het „lysaat".

Bij den hond, die tengevolge van de injecties stierf, werden na den dood GRAM + haemolytische streptococcen uit het bloed gekweekt.

6. Van 10 jonge honden, die eenmaal met een groote dosis roodvonkstreptococcen ingespoten waren, stierven er 2 binnen de 48 uur en 1 na 6 dagen. Bij de 2 eerste honden was er een lichte, bij de laatste een zware interstitieele nephritis. De 7 andere honden werden nauwelijks ziek van de inspuitingen. Bij de honden, die na 2 dagen stierven, werd een GRAM + haemolytische streptococcus uit het bloed gekweekt. Bij den hond, die na 6 dagen stierf, konden deze alleen uit de milt gekweekt worden; het bloed was steriel.

Op de volgende punten wijken de resultaten van onze proefnemingen af van die van DUVAL en HIBBARD en die van TAKENOMATA en DAKE.

1°. De streptococcus scarlatinaestammen, die ik op pathogeniteit voor het konijn onderzocht, (dit waren de stammen HARRISON en HAMILTON en een stam van het Rijks Serologisch Instituut) bleken ook inderdaad pathogeen voor het konijn te zijn. Door herhaalde injecties met groote dosen ontstond endocarditis en sepsis; na één groote dosis een doodelijke sepsis.

2°. De streptococcus scarlatinaestammen, welke wij onderzochten op hunne pathogene eigenschappen voor honden, (dit waren de stammen HARRISON en HAMILTON, 4 stammen van het Rijks Serologisch Instituut en 4 stammen, die wij uit de keel van roodvonklijders kweekten) hadden deze alleen bij zeer hooge doseering en ook nog slechts in enkele gevallen en onder speciale omstandigheden.

3°. Het was slechts bij uitzondering mogelijk konijnen door langdurige inspuitingen met roodvonkstreptococcen dusdanig te immuniseeren, dat groote dosen streptococcen gedurende een verblijf van 4 uur in de buikholte werden gedood.

Het vocht, dat hierbij na 5 uur nog in de buikholte was, verwekte bij jonge honden na intraveneuze inspuiting geen glomerulonephritis. Na de inspuiting vertoonden de dieren geen enkel ziekteverschijnsel.

4°. De cultuurvloeistof van 8 verschillende streptococcus scarlatinaestammen was niet giftig voor honden en verwekte bij hen geen glomerulusafwijkingen.

De cultuurvloeistof van 4 verschillende streptococcus scarlatinaestammen was niet giftig voor muizen.

De laatste uitkomsten zijn dus in tegenspraak met die van TAKENOMATA en DAKE. Onze proeven verschilden echter in zooverre met de hunne, dat onze cultuurvloeistof niet gefiltreerd was (zie ook blz. 113).

B. EXPERIMENTEELE DIFFUSE GLOMERULO-NEPHRITIS DOOR HERHAALDE INJECTIES MET ROODVONKSTREPTOCOCCEN BIJ 7 KONIJNEN EN 1 HOND.

In het eerste deel van dit hoofdstuk vermeldden wij, dat bij de obductie van een aantal konijnen en een hond, die eerst met kleine, later met grootere dosen levende streptococcen ingespoten waren, een acute diffuse glomerulo-nephritis gevonden werd.

Van de 6 konijnen van proef I, II en III hadden konijn 2, 3, 4 en 5 deze afwijking, bij konijn 6 werden ook wel diffuse proliferatieve ontstekingsverschijnselen in de glomeruli gevonden, maar in zoo geringen graad, dat wij dit konijn hierom evenals konijn 7 uit de volgende groep (proef IV) niet tot de gevallen van glomerulonephritis gerekend hebben.

Van de drie konijnen van proef IV hadden konijn 8 en 9 een glomerulo-nephritis, bij konijn 7 waren bij nauwkeurig zoeken ook reeds geringe afwijkingen in de richting van glomerulitis te vinden. Van alle overige konijnen had verder alleen konijn 15 van proef VI een glomerulo-nephritis.

Van de 15 honden, die ik voor mijn proeven gebruikte, kreeg hond 8 van proef XIV een zware interstitieele nephritis en hond 2 van proef X en XI een acute glomerulo-nephritis, gecompliceerd door interstitieele nephritis.

Gezien de groote merkwaardigheid, dat bij een belangrijk aantal proefdieren onder experimenteele verhoudingen een glomerulo-nephritis is opgetreden, leek het mij wenschelijk, van ieder proefdier, waarbij deze zich ontwikkelde, het verloop van de proef en de resultaten van het pathologisch onderzoek uitvoerig te vermelden.

Hoewel er bij hond 8 alleen een interstitiëele nephritis was en de glomeruli vrij waren van ontstekingsverschijnselen, heb ik dezen hond toch ook in dit hoofdstuk vermeld, daar dit geval ons helpt om de afwijkingen van hond 2, waar zoowel interstitiëele als glomerulo-nephritis gevonden werd, te beoordeelen.

Het histologisch onderzoek van de nieren van deze proefdieren zullen wij in het derde deel van dit hoofdstuk behandelen. Dit heeft het nadeel, dat men niet het verloop van de proeven met klinisch en volledig pathologisch-anatomisch onderzoek bij elkaar beschreven vindt, hetgeen echter niet opweegt tegen het voordeel, dat door het histologisch onderzoek van alle gevallen samen te behandelen de onderlinge vergelijking en vergelijking met het normale vergemakkelijkt wordt.

Behalve de glomerulo-nephritis werden er nog enkele andere afwijkingen (endocarditis, pneumonie) bij meerdere dieren gevonden. Daar er geen aanleiding was om te veronderstellen, dat het microscopisch beeld hiervan bij verschillende dieren niet in hoofdzaak identiek zou zijn, hebben wij deze veranderingen alleen gemicroscopiseerd bij konijn 9, het proefdier, waarbij de sterkste glomerulusveranderingen werden aangetroffen.

Konijn 2

Gezond konijn. ♀ Gewicht 2820 Gr.

24 Augustus 1927. Urine: albumen negatief; sediment bevat geen roode bloedlichaampjes, practisch geen leucocyten.

Van 24 Augustus tot 13 September 5 injecties met 5 dagen tusschenpoos, intraveneus, streptococcen (stam *muis*), groei 48 uur op 1 schuine bloedagarcultuur (in reageerbuis), geïnactiveerd.

24 September. Intraveneus gewasschen streptococcen (stam *muis*), groei van 48 uur op een schuine bloedagarcultuur, niet geïnactiveerd.

26 September. Streptococcen (stam *muis*) die in 15 c.c. ascitesbouillon in 48 uur gegroeid zijn, gewasschen, niet geïnactiveerd.

29 September. Idem uit 12 c.c. ascitesbouillon.

1 October. Idem uit 15 c.c. ascitesbouillon (bevatte 16 milliard streptococcen).

7 October. Idem uit 30 c.c. ascitesbouillon.

15 October. Ureumgehalte van het bloedserum 0,25 Gr. per Liter.

28 October. Gewasschen streptococcen (stam HARRISON) uit 13 c.c. ascitesbouillon (groei 48 uur), geïnactiveerd, (volgens WRIGHT geteld 64 milliard) subcutaan ingespoten.

4 November. Gewasschen streptococcen (stam *muis*), uit 30 c.c. ascitesbouillon (groei 1 week) subcutaan.

28 November. Het dier is sterk vermagerd. Temperatuur 41,5.

3 December. Katheterurine: albumen ++, urobiline ++. Sediment: enkele roode bloedlichaampjes, geen leucocyten.

6 December. Temperatuur 38,1.

Bloedserum: *ureumgehalte 4,5 Gr. per Liter.* Indicangehalte sterk verhoogd

7 December. Gestorven. Sectie ½ uur na den dood.

In het bloed, dat na den dood uit het hart wordt opgezogen is het *ureumgehalte 6,4 Gr. per Liter.* Indicangehalte sterk verhoogd.

Obductieverslag:

Geen vocht in buik-, borst- en pericardiaalholte.

De longen zijn goed samengevallen, egaal bruingrijs van kleur.

Aan de linkerhelft van het hart zijn geen afwijkingen, kleppen mooi vliezig, zonder verdikkingen.

Rechts is de tricuspidalis op enkele plaatsen met het parietale endocard van de kamer vergroeid. Hier vertoont de klep enkele fijne, witte knobbeltjes waarover spiegelend endocard.

De lever vertoont geen bijzonderheden.

De milt is opvallend groot, onregelmatig van oppervlak. Op doorsnede zijn veel ruim speldeknopgroote witte plekjes, waarvan er ook aan de oppervlakte als knobbeltjes te herkennen zijn.

De nieren lijken wat te groot. De oppervlakte heeft talrijke vlakke putjes, tot speldeknop groot. De kapsel laat goed los. Geen spikkels.

Maag en darmen vertoonen geen afwijkingen.

De hersenen vertoonen geen bijzonderheden.

Uit hartebloed wordt geënt in ascites- en glucosebouillon. Hieruit worden in reincultuur GRAM + haemolytische streptococcen verkregen. Een stukje milt wordt afgestreken op bloedagar. Hierop ontwikkelen zich 3 kolonies van GRAM + haemolytische streptococcen.

Microscopie van de milt:

Naast gedeelten, waar het normale miltweefsel met follikels en pulpa behouden is, vinden wij hier en daar dit weefsel vervangen door een door-

eosine rose gekleurde massa, waarin pyknotische kernbrokjes. Om deze necrosehaardjes veel leucocyten. Naast grootere haarden, die de follikels in grootte eenige malen overtreffen, vindt men er zeer veel kleinere, die overal door het weefsel verspreid liggen.

Bij het microscopisch onderzoek van de nier wordt een diffuse glomerulonephritis vastgesteld (zie blz. 151).

Konijn 3

Gezond jong konijn, ♀. Gewicht 2250 Gr.

25 Aug. 1927. Urine: bevat een spoor albumen, in het sediment worden enkele leucocyten gevonden, geen erythrocyten, geen cylinders.

25 Aug. tot 7 Oct. Zelfde injecties als konijn 2.

15 Oct. Het dier maakt zieken indruk, is sterk vermagerd. Ureumgehalte van het bloedserum 0,5 Gr. per L.

19 Oct. Gestorven, sectie 2½ uur na den dood.

Door punctie werd bij de sectie 4 c.c. macroscopisch haemorrhagische urine uit de blaas verkregen: albumen + +, bij microscopisch onderzoek van niet gecentrifugeerde urine worden veel erythrocyten, vrij veel leucocyten en enkele cylinders gevonden.

Ureumgehalte van het pleuravocht was 2,21 Gr. per Liter.

Obductieverslag:

In buik- en pericardiaalholte wordt geen, in de beide pleuraholten ± 8 c.c. helder vocht gevonden.

De longen zijn slecht samengevallen, in hun geheel vast van consistentie.

In of onder de pleura zeer veel stipvormige haemorrhagische puntjes, terwijl grootere haemorrhagische vlekjes doorschemeren.

Het sneevlak van de long is vol kleinere en grootere haemorrhagische vlekjes.

Het hart is groot, de mitraalkleppen niet van uit het linker atrium te passeeren. Bij het opensnijden van de ventrikel, ziet men een witte knobbelige massa, die de bovenvlakte van de mitraalkleppen geheel inneemt en ver in het atrium uitpuilt. De aortakleppen zijn intact. In R boezem en ventrikel geen afwijkingen; tricuspidaal- en pulmonaalkleppen zijn vliezig.

De lever is groot met duidelijke teekening, centra van de acini grijsgeel. De milt is opvallend groot, follikels duidelijk te zien.

De nieren zijn groot. In de rechternier twee anaemische infarcten, verder ziet men aan de oppervlakte van de nieren een aantal roode spikkels, ± 40 op iedere nier. In den omtrek van het groote infarct zijn de spikkels talrijker, dan op de rest van de nieroppervlakte.

Bij het microscopisch onderzoek van de nier blijkt er een lichte diffuse glomerulo-nephritis te bestaan, die door een lichte haardvormige wordt gecompliceerd (zie blz. 153).

Uit het hartebloed wordt geënt in ascites- en glucosebouillon. In beide ontwikkelden zich haemolytische GRAM + streptococcen in reincultuur.

Konijn 4

Gezond, jong konijn ♀, van zelfden worp als konijn 3. Gewicht 2550 Gr.

25 Aug. tot 13 Sept. zelfde injecties als konijn 2.

24 Sept. Intraveneuze injectie van de streptococcen, (stam HARRISON) die afgeslibd zijn van een schuine bloedagarculture, (groei 48 uur)gewasschen, niet geïnactiveerd.

26 Sept. Idem van 2 schuine bloedagarcultures.

29 Sept. Idem van 4 schuine buizen (geteld volgens WRIGHT 2,5 milliard).

1 Oct. Idem uit 25 c.c. ascitesbouillon (volgens telling 50 milliard).

15 Oct. Ureumgehalte van het bloedserum 0,4 Gr. per Liter. Indicangehalte niet verhoogd. Het dier ziet er gezond uit, is niet vermagerd.

18 Oct. PFEIFFERsche proef. Intraperitoneale injectie van de streptococcen (HARRISON) uit 30 c.c. ascitesbouillon (groei 48 uur), gewasschen, niet geinactiveerd. Na 10 minuten wordt onder locaalanaesthesie een kleine incisie in den buikwand gemaakt. Hierdoor wordt 20, 40 en 75 minuten na de injectie met een PASTEUR's pipet vocht opgezogen uit de peritoneaalholte. De uitstrijkjes zijn vol GRAM + streptococcen.

Daarna wordt de wond met catgut gesloten. Drie uur na de operatie leeft het konijn nog. Vijftien uur later wordt het dood gevonden; reeds rottingsverkleuring van den buikwand en van de milt.

De blaas bevat geen urine.

O b d u c t i e v e r s l a g.

De buikholte bevat geen vrij vocht; de darmlissen vertoonen geen vaatinjectie en slechts op de milt en op een stuk van den blinden darm, die met de operatiewond verkleefd is, is wat fibrine afgezet.

Longen geen afwijkingen.

Het hart vertoont geen bijzonderheden, behalve, dat er op de mitraalklep eenige bijna speldeknopgroote witte knobbeltjes zitten, waarover spiegelend endocard; de kleprand is vliezig, geen verschijnselen van retractie van de klep. Waarschijnlijk is hier een endocarditis geweest die reeds genezen is.

Lever geen afwijkingen.

De milt is opvallend groot met duidelijke follikels op doorsnede. De nieren lijken wat te groot, oppervlakte glad. Alleen de rechternier vertoont een drietal stralige lidteekens (Oude infarcten?). Kapsel laat, behalve op deze plaatsen, goed los.

Bij het microscopisch onderzoek van de nier wordt een lichte glomerulonephritis gevonden, die diffuus alle glomeruli aantast (zie blz. 154).

Uit het peritoneum wordt een klein beetje licht troebel vocht opgezogen. In een uitstrijkje hiervan wemelt het van GRAM + streptococcen.

Van dit vocht en uit het hartebloed wordt geënt op ascites- en glucosebouillon. In alle buizen GRAM + haemolytische streptococcen, in reinculturuur verkregen.

K o n i j n 5

Gezond jong konijn ♀, van zelfden worp als konijn 3 en konijn 4. Gewicht 2650 Gr.

25 Aug. 1928. Katheterurine: albumen negatief, sediment bevat geen roode en slechts enkele witte bloedlichaampjes.

Van 25 Aug. tot 1 Oct. geheel dezelfde injecties als konijn 4.

6 Oct. Het dier ziet er slecht uit, kan bijna niet loopen.

8 Oct. Gestorven. Sectie $^3/_4$ uur na den dood.

De blaas bevat 5 c.c. urine: albumen+ +, urobiline zwak positief.

Het sediment bevat vrij veel roode bloedlichaampjes, enkele leucocyten, en enkele cylinders.

Obductieverslag.

Geen vrij vocht in buik-, borst- en pericardiaalholte.

De longen zijn slecht samengevallen, zinken bijna in water. Op het sneevlak en aan de oppervlakte kleine en grootere haemorrhagische vlekjes.

Na het openknippen van de linker hartshelft zien wij op de achterste slip van de mitraalklep een ruim rijstekorrel groote, grijsgele knobbel, die breed op de klep vastzit. Ook op het parietale endocard onder de aortakleppen eenige dergelijke knobbeltjes, speldeknop groot. De aortakleppen zelf zijn vrij. De rechter hartshelft heeft geen bijzonderheden.

De lever vertoont een duidelijke teekening, de acini zijn groot en geelgrijs in het centrum.

De milt is te groot.

De nieren lijken groot, hebben een eenigszins geelgrijze kleur, zonder dat er aparte vlekjes aan te onderscheiden zijn. Aan de oppervlakte eenige roodbruine speldeknopgroote vlekjes.

In de linkernier bevindt zich een kegelvormig anaemisch infarct, waarvan de basis een diameter van 4 m.M. heeft.

Bij microscopisch onderzoek wordt een diffuse glomerulo-nephritis gevonden. (zie blz. 156).

Uit het hartebloed wordt een GRAM+ haemolytische streptococcus gekweekt.

Konijn 6.

Gezond jong konijn ♀, van zelfden worp als konijn 3, 4, en 5. Gewicht 2200 Gr.

24 Aug. Urine: albumen negatief; sediment: bevat geen roode bloedlichaampjes en bijna geen leucocyten.

25 Aug. tot 1 Oct. Zelfde injecties als konijn 4.

15 Oct. Ureumgehalte van het bloedserum 0,15 Gr. per Liter.

28 Oct. 6.4. milliard, gewasschen en geïnactiveerde streptococcen, stam HARRISON, subcutaan.

5 Nov. Streptococcen, (stam HARRISON) uit 16 c.c. ascitesbouillon (groei 48 uur) gewasschen, niet geïnactiveerd (volgens telling 8½ milliard) subcutaan.

14 Nov. Gestorven, sectie ± 16 uur na den dood. De voorkant van de nieren vertoont reeds rottingsverkleuring.

Van het ascites- en pleuravocht wordt het ureumgehalte bepaald. Dit is 1,9 Gr. per Liter.

Obductieverslag.

In de buikholte 50 c.c. helder geel vocht. In beide thoraxhelften licht troebel, wat haemorrhagisch vocht. Geen exsudaat in de pericardiale holte.

In de rechter thoraxhelft vinden wij in het vocht fijne fibrinemembranen en een fibrinebeslag op de pleura.

De longen zijn goed samengevallen; men vindt enkele wat vastere haemorrhagische plekjes.

Aan het hart valt op, dat de rechterventrikel en vooral het rechter atrium, verwijd zijn. Na openknippen vertoont de linker hartshelft geen afwijkingen, rechts is de voorste papillairspier opgenomen in een knobbelige, grijze massa die aan den ventrikelwand vastzit. De kleppen vertoonen geen afwijkingen. De lever vertoont duidelijke teekening.

De milt is niet vergroot.

De nieren lijken niet vergroot, vertoonen geen spikkels aan de oppervlakte, geen lidteekens.

Bij microscopisch onderzoek blijken in de glomeruli dezelfde veranderingen te bestaan als wij bij de andere konijnen vonden, deze zijn echter zoo gering, dat wij konijn 6 even als het volgende geval niet tot onze konijnen met glomerulonephritis hebben gerekend (zie ook blz. 158).

Uit hartebloed geënt in glucose- en ascitesbouillon. Cultures blijven steriel.

Konijn 7.

Gezond jong konijn ♀, ± maanden oud, gewicht 2680 Gr.

23 September 1927. Urine (door katheteriseeren verkregen) bevat geen eiwit, reactie alcalisch. In het sediment geen roode bloedlichaampjes, geen cylinders.

24 Sept. Intraveneuze injectie van een emulsie van de afgeslibde streptococcen (stam Harrison), die in 48 uur op een schuine bloedagarcultuur gegroeid zijn, gewasschen en daarna geïnactiveerd door verhitten op 58° gedurende ½ uur.

29 Sept. Intraveneus, de streptococcen (stam Harrison), die in 48 uur in 7 c.c. ascitesbouillon gegroeid zijn, gewasschen, niet geïnactiveerd.

5 Oct. Idem. van 14 c.c., ascitesbouillon, deze bevatten geteld volgens Wright, 12½ milliard streptococcen.

8 Oct. Idem van 20 c.c. ascitesbouillon.

12 Oct. Idem van 30 c.c. ascitesbouillon.

28 Oct. Gewasschen streptococcen uit 13 c.c. ascitesbouillon, geïnactiveerd, volgens Wright geteld, 4 milliard, subcutaan ingespoten.

4 Nov. Subcutane injectie van gewasschen streptococcen, die in 10 c.c. ascitesbouillon in 48 uur gegroeid zijn. (Volgens Wright geteld 8½ milliard streptococcen).

3 Dec. Temperatuur 40,8 rectaal.

Katheterurine: reactie zuur, albumen+, urobiline zwak+, sediment geen pathologische bestanddeelen.

Het konijn is sterk vermagerd.

6 Dec. Temperatuur 40,5.

Katheterurine reactie zuur, albumen zwak+, urobiline negatief, sediment enkele leucocyten, heel enkele korrelcylinders, geen roode bloedlichaampjes.

Bloedserum: ureumgehalte 0,8 Gr. per Liter, indicangehalte licht verhoogd.

13 Dec. Temperatuur 40.

14 Dec. Temperatuur 40,1.

Urine (uit blaas gedrukt): reactie zuur, albumen+, sediment bevat meer

leucocyten, dan men in normale urine vindt, enkele pushoopjes, geen erythrocyten, geen cylinders.

15 Dec. Temperatuur 40,4. Het dier maakt geen zieken indruk, is wel erg mager.

16 Dec. Temperatuur 41. Urine (uitgedrukt): reactie alcalisch, albumen+, sediment als 14 Dec.

Bloedserum; ureumgehalte 0,76 Gr. per Liter.

20 Dec. Streptococcen uit 16 c.c. ascitesbouillon (groei 48 uur) 4 milliard intraperitoneaal.

21. Dec. Temperatuur 40,4.

22 Dec. Temperatuur 40,3.

Urine (uitgedrukt): albumen+, sediment: geen roode bloedlichaampjes, vrij veel leucocyten.

24 Dec. Temperatuur 40,4.

Het dier wordt in een stofwisselingskooi gezet,urineert dagelijks ongeveer 60 c.c. sterk alcalische urine.

2 Jan. 1928. Uiterst vermagerd. Temperatuur 39,3.

5 Jan. In 24 uur 65 c.c. urine (stofwisselingskooi), reactie alcalisch, s.g. 1023, albumen zwak +, urobiline zwak +. Sediment: nog cystitisverschijnselen, geen roode bloedlichaampjes, enkele hyaline cylinders. Ureumgehalte: 7 Gr. per Liter. Dus totaal uitgescheiden in 34 uur 0,46 Gr. ureum.

Bloedserum: ureumgehalte 0,25 Gr. per Liter., indicangehalte niet verhoogd.

6 Jan. Gewasschen streptococcen, gegroeid op bloedagar in flesschen, oppervlakte 7 × 12 c.M.², groei 3 dagen, $^1/_3$ intraveneus = 4 milliard en $^2/_3$ intraperitoneaal = 8 milliard.

7 Jan. In 24 uur 140 c.c. urine, albumen zwak+, geen roode bloedlichaampjes of cylinders in het sediment.

8 Jan. In 24 uur 100 c.c. urine, reactie alcalisch, albumen+, urobiline negatief, sediment als 7 Jan.

9 Jan. Dier lijkt stervende, is uiterst vermagerd.

In 24 uur 100 c.c. urine, resultaat onderzoek als 7 Jan.

10 Jan. Gestorven, direct daarna sectie.

Laatste 24 uur nog 170 c.c. urine geproduceerd, resultaat van het onderzoek als 7 Jan. De 170 c.c. urine bevatte 1,2 Gr. ureum.

Ureumgehalte van het pleuravocht 0,53 Gr. per Liter.

Obductieverslag:

Longen, hart en lever vertoonden geen afwijkingen van beteekenis. Er was geen endocarditis, ook geen lidteekens of vergroeiingen aan de kleppen. In de milt waren 2 ruim tarwekorrel groote, witte knobbels, omgeven door een ietwat rooden zoom. De blinde darm en het colon zaten vol oppervlakkige ulcera; op het correspondeerende deel van de serosa zag men vaste gele knobbeltjes. De nieren waren veel kleiner dan van konijn 8 en 9 en vertoonden geen lidteekens, infarcten of roode stippen.

Bij het microscopisch onderzoek kan men door nauwkeurige vergelijking met normale nieren, in de glomeruli dezelfde veranderingen vaststellen, als wij bij de vorige konijnen vonden, deze zijn echter te gering om van glomerulo-nephritis te spreken (zie blz. 159).

Van het hartebloed wordt 1 c.c. in bouillon geënt en een paar druppels in glucosebouillon. Beide cultures blijven steriel.

K o n i j n 8

Gezond konijn ♂ 2470 Gr., van zelfden worp als konijn 7.

23 Sept. 1927. Urine door katheteriseeren verkregen: albumen negatief, in het urinesediment geen roode bloedlichaampjes, geen cylinders.

Van 24 Sept. tot 12 Oct. 5 intraveneuze injecties met streptococcenemulsie (stam HARRISON), geheel als konijn 7.

27 Oct. Het dier wordt 's ochtends dood gevonden. Het is hoogstens 15 uur dood. De maagwand is door autodigestie geperforeerd. Er bestaat rottingsverkleuring van den buikwand, een deel van de milt en den voorkant van de nieren. De blaas bevat 40 c.c. urine; albumen + +, urobiline + +, reactie alcalisch. In het door centrifugeeren verkregen sediment veel roode bloedlichaampjes, enkele hyaline en gekorrelde cylinders.

O b d u c t i e v e r s l a g: Er wordt geen vrij vocht in borst-, buikholte en in het pericard gevonden.

De longen zijn slecht samengevallen, geheel wat vast van consistentie. In (of onder) de pleura een groot aantal speldeknopgroote haemorrhagische plekjes.

Hart: Aan de mitraalklep een speldeknopgroot, onregelmatig knobbeltje. De aortakleppen zijn niet terug te vinden, in plaats hiervan ziet men een grijswitte massa, die het aorta-ostium vrijwel geheel afsluit.

De lever vertoont geen bijzonderheden.

De milt is te groot.

Nieren: Normaal van kleur en teekening. In de linkernier, in de schors een wigvormig ruim speldeknopgroot anaemisch infarct. Bij nauwkeurig toezien blijkt de oppervlakte van beide nieren regelmatig bezaaid met kleine stipvormige roode vlekjes ± 75 op iedere nier.

Bij het microscopisch onderzoek wordt een acute diffuse glomerulo-nephritis gevonden (zie blz. 160).

Van het hartebloed wordt geënt in meerdere buizen ascites- en glucosebouillon. In beide ontwikkelt zich een reincultuur van GRAM + haemolytische streptococcen.

K o n i j n 9

Gezond konijn ♂, van den zelfden worp als konijn 7 en 8. Gewicht 2380 Gr.

23 Sept. 1927. Katheterurine: bevat geen albumen, in het sediment geen roode bloedlichaampjes, geen cylinders.

Van 23 Sept. tot 28 Oct. Zes injecties geheel als konijn 7 (zie blz. 130).

28 Oct. Het dier maakt een zeer zieken indruk.

29 Oct. Ureumgehalte van het bloedserum 0,54 Gr. per Liter.

31 Oct. Dood gevonden. Het dier is hoogstens 19 uur dood. Er bestaat rottingsverkleuring van de buikwand en van een gedeelte van de milt.

In de blaas ± 35 c.c. heldere sterk alcalische urine.

Albumen+, urobiline+ +, sediment veel roode bloedlichaampjes, slechts enkele leucocyten, vrij veel ijle hyaline cylinders.

O b d u c t i e v e r s l a g: Geen exsudaten in buik en borstholte. De pericardiaalholte bevat ± 6 c.c. helder geel vocht.

De longen zijn slecht samengevallen en te vast van consistentie; geen omschreven vastere haarden. (zie ook microscopie).

In (of onder) de pleura bevinden zich talrijke speldenknopgroote haemorrhagische plekjes. Aan het hart zien wij enkele van dezelfde haemorrhagietjes in het epicard.

Na het openknippen van den linkerboezem lukt het niet met een dunne sonde het mitraal-ostium te passeeren. Na opensnijden van het hart blijkt dit ostium nagenoeg geheel afgesloten door een knobbelige witte, vrij vaste massa, waarin de kleppen en een deel van de chordae tendineae zijn opgenomen (zie microscopie).

Het aorta-ostium is vrij.

Lever, milt en bijnieren vertoonen geen bijzonderheden.

De nieren vertoonen beiderzijds enkele grootere en kleinere anaemische infarcten met fijne roode hof; van de grootste is de diameter aan de nieroppervlakte 4 m.M.; de kleinste zijn ruim speldeknopgroot en vertoonen vaak geen anaemisch centrum. Verder zijn op de nieroppervlakte een aantal roode spikkels te zien, kleiner dan een speldenknop; ± 35 op iedere nier.

Uit het hartebloed wordt geënt in glucose- en ascitesbouillon; uit beide wordt een reincultuur van GRAM+ haemolytische streptococcen verkregen.

Microscopie van de Long:

De microscopische praeparaten geven een goede verklaring van het macroscopisch aspect. Wij vinden bijna overal de alveoli gevuld met een door eosine rose gekleurde massa met cellen; meestal slechts weinig cellen, op sommige plaatsen zijn de alveoli er echter bijna geheel mee gevuld. Deze cellen zijn deels groot en eenkernig, deels zijn het polynucleaire leucocyten; deze laatste zijn in de minderheid. Hier en daar treft men plekjes aan, waar de alveoli met bloed gevuld zijn.

De pleura van het konijn is zeer dun, zoodat de roode vlekjes, die wij in de pleura waarnamen waarschijnlijk kleine haemorrhagische haardjes waren, die vlak onder de pleura lagen. Daar, waar de alveoli leeg zijn en de alveolaire schotten goed te zien zijn, blijkt het, dat deze ook op de plaatsen, waar geen exsudaat is, rijk aan polynucleaire leucocyten zijn.

Microscopie van het Hart:

Uit de linker helft van het hart wordt een wigvormig stuk gesneden, dat een segment van boezem, ventrikel en bijbehoorend klepgedeelte bevat. Dit wordt in paraffine ingesloten en op serie gesneden. Uit alle deelen van de serie worden coupes met haemateine-eosine, volgens HOLBORN (elastine) en volgens GRAM WEIGERT gekleurd.

In de series zien wij de ventrikel en boezemwand met de klep, die eindigt in de chorda tendinea.

Aan den boezemkant van de klep zien wij een door eosine rose gekleurde thrombusmassa, waarin als in loges hoopen van coccen liggen. De kamervlakte van de klep bevat wat veel leucocyten, doch vertoont verder meestal geen afwijkingen. De bovenvlakte is doorzaaid met leucocyten, die voor het meerendeel karyorhexis en pyknose vertoonen en is ook reeds gedeeltelijk necrotisch. Speciaal aan de klepbasis ziet men veel leucocyten, die diep in de thrombotische massa zijn gelegen.

Ook op de chorda tendinea heeft zich de rose massa met de coccenhoopjes afgezet. De chorda zelf is grootendeels met leucocyten geïnfiltreerd en gedeeltelijk necrotisch. De papillairspier vertoont geen afwijkingen.

Dezelfde afwijking zien wij op enkele plaatsen van het parietale endocard van de ventrikel. Ook hier afzetting van rose structuurlooze thrombusmassa met coccen. Het weefsel eronder is sterk met leucocyten geïnfiltreerd.

Het myocard vertoont over het algemeen geen afwijkingen; in de series werden maar enkele kleine leucocyteninfiltraatjes in de hartspier gevonden.

Microscopie van de nier: *Er bestaat een diffuse acute glomerulonephritis, die in alle opzichten overeenkomt met de acute glomerulo-nephritis van den mensch* (zie blz. 145).

Konijn 15 (Proef VI).

Gezond jong konijn ± 8 maanden oud, ♀ gewicht 3050 Gr.

26. Oct. Urine bevat een spoor albumen, sediment geen pathologische bestanddeelen.

3 Nov. Intraveneus de gewasschen streptococcen (stam Hamilton) die 48 uur in 30 c.c. ascitesbouillon gegroeid zijn, geïnactiveerd.

8 Nov. Dezelfde injectie als 3 Nov.

16 Nov. Zelfde hoeveelheid streptococcen als 3 Nov,, maar niet geinactiveerd subcutaan geïnjiceerd.

22 Nov. Zelfde injectie als 16 Nov. Konijn blijft er gezond uitzien, eetgoed.

8 Dec. Dood in het hok gevonden.

Het dier is niet vermagerd, veel subcutaan vet en vet om de nieren.

Op de hartkleppen bevinden zich geen thrombotische massa's; lidteekens zijn niet te vinden. Ook het parietale endocard is normaal. Ook verder worden bij de sectie geen afwijkingen gevonden, behalve een uitgebreide necrose van het onderhuidsche weefsel op de plaats van de laatste inspuiting. De nieren zijn wat groot, doch vertoonen verder niets bijzonders.

Bij microscopisch onderzoek blijkt er echter een lichte diffuse nephritis te bestaan (zie blz. 161).

Uit het hartebloed wordt geënt in glucose- en ascitesbouillon. Deze voedingsbodems blijven steriel.

Hond 8 (Proef XIV).

Jonge hond, ± 1 jaar oud.

20 Dec. Intraveneuze injectie van de streptococcen stam Harrison en van die, welke uit hond 2 en konijn 9 gekweekt zijn. Van alle drie de hoeveelheden, die in 48 uur op een schuine bloedagarculture (7 bij 12 c.M.) gegroeid was. Vlak van te voren was een suspensie van fijn cobaltglas (blauwsel) geïnjiceerd. Bovendien stond de hond aan sterke afkoeling bloot. Het dier stierf 6 dagen na de injectie (zie ook blz. 118).

25 Dec. Urine: eiwit+, Esbach 1 %, het sediment bevat nog al wat roode bloedlichaampjes. Het dier heeft bloedige diarrhae, is sterk vermagerd.

26 Dec. Ureumgehalte *van het bloedserum* 12 *Gr. per L.*, indicangehalte zeer sterk verhoogd. Eenige uren later sterft het dier. Uit de blaas wordt 20 c.c. urine gepuncteerd. Het ureumgehalte hiervan is *20 Gr. per L.* Met het bloed, dat uit het hart wordt opgezogen, wordt opnieuw het ureum-

gehalte van het bloedserum bepaald; *dit is weer* 12 *Gr. per L.*, indicangehalte zeer sterk verhoogd.

Obductieverslag:

Buik-, borst- en pericardiaalholte bevatten geen vrij vocht.

Het hart is normaal, de kleppen vertoonen ook bij nauwkeurig onderzoek geen veranderingen.

Er is een purulente rhinitis, tracheïtis en bronchitis. Behalve deze bronchitis neemt men geen afwijkingen in de longen waar.

Lever en milt hebben een eigenaardig grijsroode kleur. De milt is niet opvallend groot, de pulpa ingezonken, niet van het sneevlak af te strijken.

De nieren zijn groot, de oppervlakte bont gevlekt met onscherp begrensde grijze en bruinroode vlekjes. Op een sneevlak heeft de schors dezelfde bonte teekening. De kapsel laat zeer gemakkelijk los.

Microscopie van de Lever:

Verschillende KUPFERsche cellen bevatten fijne blauwe partikeltjes. Onregelmatig verspreid tusschen de levercelbalkjes vind men ophoopingen van cellen, waarvan de kernen gedeeltelijk rhexis en pyknose vertoonen. In deze cellen bevindt zich een ophooping van de fijne cobaltglasdeeltjes. De lever is verder normaal.

Microscopie van de Milt:

Men ziet de miltpulpa doorzaaid met groote cellen, die blauwe partikels bevatten. Verder zijn er geen afwijkingen.

Bij het microscopisch onderzoek van de nier werd een zware interstitieele nephritis gevonden. De glomeruli waren normaal (zie blz. 162).

Uit het hartebloed wordt geënt in glucose- en ascitesbouillon. Deze voedingsbodems blijven steriel. Een stukje milt wordt op een bloedagarplaat gelegd, hierop ontwikkelden zich enkele kolonies van haemolytische streptococcen.

Hond 2 (Proef XI)

Dit is de eenige hond uit mijn proefreeks, waarbij zich een glomerulonephritis ontwikkelde.

Voor de injecties was de hond geheel gezond, de urine bevatte zelfs geen spoor albumen, het sediment alleen enkele leucocyten. Het ureumgehalte van het bloed was 0,3 Gr. per L., indicangehalte eveneens normaal.

7 Oct. intraveneus 21 milliard geïnactiveerde streptococcen (zie ook blz. 116).

10 Oct. intraveneus 40 milliard levende streptococcen.

12 Oct. urine: albumen zwak+, sediment geen afwijkingen.

14 Oct. intraperitoneaal 100 milliard levende streptococcen.

17 Oct. urine: albumen spoor, sediment geen afwijkingen.

19 Oct. de hond maakt een zieken indruk.

20 Oct. dood gevonden. Sectie hoogstens 11 uur na den dood.

Uit de blaas kan 35 c.c. urine door punctie verkregen worden. Deze bevat 2 % albumen (ESBACH); in het sediment veel roode bloedlichaampjes, en cylinders.

Ureumgehalte van het bloedserum was 1,8 Gr. per L., indicangehalte weinig of niet verhoogd.

Obductieverslag:

Er wordt geen vrij vocht in borst-, buik- en pericardiaalholte gevonden. Het hart lijkt wat gedilateerd. Op de achterste mitraalklep bevindt zich een erwtgroote grijswitte knobbel, waarop wat thrombotische massa. De aortakleppen zijn grootendeels met elkaar vergroeid, aan de randen met thrombotische massa bedekt. Een van de kleppen heeft aan de basis een groot defect met flardigen rand. Verder zijn er geen afwijkingen aan het hart.

De longen zijn normaal.

De lever is groot en zeer bloedrijk, bij zijdelingschen druk is er veel vocht uit het sneevlak te drukken.

De milt is groot en week, de pulpa van het sneevlak af te strijken.

De nieren zijn zeer groot, bezaaid met kleinere en grootere bruinroode vlekken, ook op het sneevlak. De schors puilt op het sneevlak boven de kapsel uit. In beide nieren vindt men enkele infarcten.

Bij het microscopisch onderzoek wordt een zware interstitieele nephritis gevonden, maar er is ook een vrij zware diffuse glomerulo-nephritis (zie blz. 163).

Uit het bloed en uit milt, nier en lever worden haemolytische streptococcen gekweekt.

Uit de medegedeelde protocollen blijkt dus het volgende:

1°. De eigenschap om onder speciale verhoudingen bij proefdieren glomerulo-nephritis te verwekken is aan verschillende stammen eigen; 3 van de 7 konijnen, die een glomerulo-nephritis hadden, waren ingespoten met stam Muis (een roodvonkstam van het Rijks Serologisch Instituut, dien ik een dierpassage door een muis had laten ondergaan) en daarna met stam HARRISON (mij door Dr. DUVAL toegezonden). Eén werd ingespoten uitsluitend met stam Muis; twee uitsluitend met stam HARRISON. En een alleen met stam HAMILTON (mij door Dr. DUVAL toegezonden). De hond die een endocarditis vertoonde was alleen met stam HARRISON ingespoten.

2°. Alleen bij de proeven, die einde 1927 gedaan werden, is glomerulo-nephritis verkregen.

Waarom bij latere proeven, waarbij de proefverhoudingen toch geheel hetzelfde waren, geen gevallen van glomerulo-nephritis meer gevonden werden, is niet duidelijk. Ook de endocarditis, die in het begin bij een groot deel der proefdieren voorkwam, werd later nog slechts één maal gezien. Het meest voor de hand liggend is om een verandering in de eigenschappen van de roodvonkstreptococcen aan te nemen.

3°. De glomerulo-nephritis trad alleen op bij dieren, die eerst met (meestal kleine dosen) gedoode streptococcen en later met groote dosen levende ingespoten waren. Merkwaardig is de proef

met konijn 4. Hier waren de nieren vóór de groote intraperitoneale injectie waarschijnlijk normaal. In den korten tijd, dat het dier na de injectie nog leefde (hoogstens 16 uur) had zich een diffuse glomerulo-nephritis ontwikkeld.

Bij 2 konijnen en 3 honden, die na één injectie stierven, was er niet de geringste aanduiding van een ontsteking der glomerulus-capillairen.

4°. Het is zeer waarschijnlijk, dat bij een deel van onze gevallen de aanwezigheid van een acute streptococcen-endocarditis in het ontstaan van de glomerulo-nephritis een rol speelde; 4 van de 7 konijnen met glomerulo-nephritis hadden een acute endocarditis; ook de hond, die met glomerulo-nephritis stierf, had een acute endocarditis; 1 van de konijnen had waarschijnlijk een endocarditis gehad, die voor den dood reeds weer genezen was.

5°. Bij 6 van de 7 konijnen kon een GRAM-positieve haemolytische streptococcus uit het bloed gekweekt worden. Ook bij den eenigen hond uit onze proefreeks, waarbij zich een glomerulo-nephritis ontwikkeld had, werden deze streptococcen uit het bloed gekweekt.

C. HISTOLOGISCH ONDERZOEK VAN DE NIEREN DER PROEFDIEREN MET GLOMERULO-NEPHRITIS. GEDETAILLEERDE VERGELIJKING VAN HET MICROSCOPISCH BEELD VAN ZIEKE EN NORMALE GLOMERULI.

In het deel B van dit hoofdstuk werden een aantal proefreeksen beschreven, waarbij vermeld werd, dat eenige proefdieren stierven met endocarditis, sepsis en lichte glomerulo-nephritis. Uit het literatuuroverzicht over de glomerulo-nephritis van den mensch, is het duidelijk gebleken, dat het eigenlijk alleen in de zware gevallen mogelijk is om de diagnose glomerulo-nephritis met zekerheid te stellen. Wie veel ervaring heeft, kan waarschijnlijk nieren met een lichte glomerulo-nephritis, bij nauwkeurig onderzoek wel van normale nieren onderscheiden, doch het objectieve bewijs van de diffuse glomerulitis is daarmee niet geleverd.

Bij de bespreking van het literatuuroverzicht over experimenteele nephritis is er steeds weer op gewezen, dat het niet zeker is, of het gelukt is om een typische glomerulo-nephritis te verwekken. De beschrijving van de zieke glomeruli is bijna nooit uitvoerig geschied, meestal werd volstaan met het vermelden van eenige grove afwijkingen, die niet behooren bij de glomerulo-nephritis

van den mensch en analogie meteen uitsluiten (zie hoofdstuk IV).

Door nauwkeurig histologisch onderzoek bleek, dat verschillende van mijn proefdieren na de streptococceninjecties een diffuse glomerulitis vertoonden. In de volgende bladzijden zal ik trachten, door vergelijking met normale beelden het objectieve bewijs hiervan te leveren.

Bij de beschrijving van den bouw van den normalen glomerulus, die ik in hoofdstuk II gaf, heb ik met opzet niet gesproken over den capillairinhoud, omdat dit beter kon geschieden in verband met de bestudeering van ziekelijk veranderde glomeruli. Wij zullen nu dus nog dienen na te gaan, wat wij gewoonlijk in de capillairen vinden en welke variaties hierin kunnen voorkomen, zonder dat wij van pathologische toestanden kunnen spreken.

De meeste gegevens voor de beschrijving van den bouw van den normalen glomerulus (hoofdstuk II) verkreeg ik door de bestudeering van 2 μ dikke coupes van door koken gefixeerd nierweefsel. De voordeelen van de kookfixatie leerde ik echter eerst kennen, toen de experimenten beëindigd waren en ik alle aandacht op de bewerking van het materiaal ging concentreeren. Daar bij reeds gefixeerd materiaal het koken zonder effect blijft en ik alleen van konijn 5 een stukje nier gekookt had, moest ik, met uitzondering van het genoemde geval (zie blz. 157) van deze waardevolle methode bij de bestudeering van de verwekte nierveranderingen afzien. De vergelijking van de structuur van de zieke glomeruli met die van normale vaatkluwens kon dus bijna alleen geschieden op grond van beelden die men krijgt van coupes van niet door koken gefixeerd nierweefsel.

Bij het vervaardigen der 2 μ dikke coupes van de organen van kleine dieren stootte ik op moeilijkheden, die ik niet altijd heb kunnen omzeilen. In de eerste plaats worden de stukjes bij het insluiten in paraffine zoo hard, dat zij zeer slecht te snijden zijn. Ook dringen de verschillende vloeistoffen er slecht in door. Hierdoor is ten slotte de impregnatie met paraffine in het centrum niet volledig, met als gevolg nog grooter moeilijkheden met het snijden. Tracht men dit bezwaar te omzeilen door de stukjes langer in de alcohol-xylol reeks te laten, dan wordt de schrompeling en daardoor de hardheid een hinderpaal. Deze bezwaren gelden echter voor de pathologisch veranderde nieren veel minder dan voor normale. Misschien, dat een zekere graad van oedeem hierin een rol speelt.

Terwijl het bij de menschelijke nier met eenige moeite gelukt coupes van 1μ dikte te verkrijgen, moesten wij ons bij die der konijnen voor het vergelijkend onderzoek met 2μ dikke coupes tevreden stellen.

De fijne structuur van den glomerulus is in gekookt materiaal veel beter te zien dan in nieren, die op een der andere manieren gefixeerd zijn. Het aspect van de glomeruli van verschillende nieren en van eenzelfde nier, wanneer de coupes met verschillende methoden zijn vervaardigd, kan vrij belangrijk uiteenloopen.

Terwijl volgens een bepaalde methode vervaardigde praeparaten soms alle structuurdetails goed doen uitkomen, ziet men in een stukje van dezelfde nier, die op andere wijze gefixeerd is of op andere wijze in paraffine is ingesloten, van de glomeruli niets dan een grauwe massa met kernen. Het zijn lang niet altijd dezelfde methoden, die goede resultaten geven. Bij een aantal nieren was bijv. ORTH fixatie een voordeel, anderen gaven betere praeparaten na fixatie in KAISERLINGsche vloeistof of in 10 % formaline.

De voornaamste factor is waarschijnlijk in het nierweefsel zelf gelegen. Als regel geeft een nier, waarvan wij met één methode slechte praeparaten krijgen, ook slechte praeparaten met alle andere werkwijzen. Van mijn proefreeks zijn het vooral konijn 2 en in mindere mate konijn 5, waar in geen van de praeparaten de structuurdetails goed uitkomen.

Ook de dikte van de coupe speelt een groote rol. Coupes, dikker dan 5 μ zijn voor de beoordeeling van konijnen-glomeruli waardeloos. Behalve in die gevallen, waar de lussen wijd open liggen door een pathologisch proces („Blähung") of door sterke bloedvulling, is het in dergelijke coupes niet mogelijk de capillairen afzonderlijk waar te nemen.

Het is dus niet mogelijk één beeld te beschrijven, dat als normaal kan gelden.

Wij zullen beginnen met de beschrijving van de nier van konijn XVIII [1]), waarvan de praeparaten een uitstekend inzicht geven in den bouw van den glomerulus en daaraan aansluiten de vermelding van de afwijkingen van het beschreven beeld, die ook bij normale konijnen worden waargenomen.

Konijn XVIII, een ± 1½ jaar oud normaal konijn van 3710

[1]) De konijnen waarmee ik geen proeven deed, doch die ik alleen ter vergelijking onderzocht zijn met Romeinsche cijfers genummerd.

Gr. wordt gedood. Het dier had altijd een gezonden indruk gemaakt de urine bevatte een spoor albumen, geen vormelementen, geen urobiline. De nieren zijn direct na den dood voorzichtig verwijderd; één wordt gedurende 10 minuten gekookt, de andere in zoutoplossing met 10% formaline 12 uur gefixeerd bij laboratoriumtemperatuur en daarna in dunne schijfjes gesneden. Hierbij bleek, dat de fixatie overal door de schors tot in het merg was doorgedrongen.

Een schijfje werd in de vloeistof van ORTH 24 uur bij 37° nagefixeerd. Daarna werden op de wijze, zooals in het laatste hoofdstuk beschreven is (zie blz. 183), 2 μ paraffinecoupes gemaakt en met haemateine-eosine gekleurd. Zoowel in de coupes van in ORTH nagefixeerd materiaal als van dat, hetwelk alleen in formaline gefixeerd werd, zien wij de glomeruli fraai ontplooid liggen. (Zie afb. 7 en ook afb. 4 en 9 van glomeruli van Konijn XIX). Wij herkennen de kwabjes, die door diepe insnijdingen gescheiden worden. In de kwabjes onderscheiden wij een aantal capillairlumina, de wijdste 10 bij 20 μ, de nauwste even als een spleetje te zien. Deze lumina worden naar de peripherie begrensd door een fijn scherp lijntje, de capillairwand. Deze verbreedt zich op sommige plaatsen tot een breeden zoom, waarin een kern ligt. In fraaie praeparaten ziet men dikwijls het binnengedeelte van dezen zoom donkerder. Ook is met de immersielens bij sterke vergrooting hier en daar aan de dunne capillairwandjes een wat donkerder scherp begrensd binnengedeelte en een wat korrelig buitenlaagje te herkennen. Dit zijn waarschijnlijk membranae propriae met bekleedend plasmalaagje van het (dek) epitheel. Binnen in het kwabje worden de lumina van elkaar gescheiden door smallere en breedere plasmastrookjes, waarin hier en daar dezelfde kernen liggen. Deze kernen, die op en tusschen de vaatwandjes liggen, lijken veel op die in de epitheliën van de tubuli. Zij hebben hetzelfde blazige voorkomen, doch zijn meestal meer ovaal van vorm; de doorsneden zijn gemiddeld $6\frac{1}{2}$ bij 5 μ. De wijdere capillairen bevatten meestal bloedlichaampjes en verder iets wolkige, meestal slechts even zichtbare massa; waarschijnlijk gestold bloedplasma. Op enkele plekjes is een deel van het lumen geheel leeg. De nauwe capillairen bevatten als regel alleen wat gestold bloedplasma.

Langs den binnenwand van de capillairen vinden wij ver in het lumen inspringend kogelronde, massief gekleurde kernen, waarlangs meestal een gering plasmazoompje te herkennen is. De kernen zijn vrij klein (diameter gemiddeld $3\frac{1}{2}$ μ) en lijken bijna naakt

tegen den wand te liggen; soms lijkt de wand op deze plaatsen wat verdikt, waarschijnlijk doordat hier de kern door wat plasma met den vaatwand verbonden is. Geheel los in het lumen liggende cellen met breedere plasmazoomen komt men niet tegen.

De capillairlumina, zooals wij die in doorsnee zien, lijken rond of ovaal, slechts een enkel maal treffen wij een capillair, waarvan het verloop een eindje in de coupe valt. Naast een aantal capillairen, die open liggen, vinden wij er ook altijd eenige, die gecollabeerd zijn. Dikwijls zien wij in het plasma, dat tusschen de capillairen ligt, nog spleten, die er op wijzen, dat hier mogelijk ook dichte capillairen zijn. Uit het feit, dat wij soms typische endotheelkernen in dit tusschenliggende plasma aantreffen, moeten wij afleiden, dat deze plaatsen aan gesloten capillairen beantwoorden. Van de openliggende capilairen bevat de helft een endotheelkern; meer dan één endotheelkern in een capillairdoorsnede is uitzondering. Leucocyten, die bij het konijn door de pseudo-eosinophiele korrels sterk opvallen, treft men weinig aan; meer dan de helft van de vaatkluwens bevat geen leucocyten.

In sommige glomeruli zien wij gedeelten, waar de kapselruimte bijna tot aan het centrum van de kwabjes met fijne spleetjes tusschen de capillairen indringt. De capillairwandjes, die de lumina van deze spleetvormige voortzettingen van de kapselruimten afgrenzen, zien wij in onze coupes als fijne lijntjes, die in het centrum uitloopen in massieve plasmabruggetjes, die daar de capillairlumina van elkaar scheiden. In deze glomerulusgedeelten zijn de capillairdoorsneden ook niet rond en ovaal van vorm, maar langgerekt met tal van diepe insnoeringen.

Denken wij ons nu dit kwabje wat gecomprimeerd, dan ontstaat geheel het beeld, dat wij eerst beschreven: de fijne indringende spleetjes van de kapselruimte verdwijnen, tegenoverliggende capillairwanden leggen zich tegen elkaar aan en alleen aan de peripherie zijn nog dunne capillairwandjes te zien, die de kapselruimte van de capillairlumina scheiden. Bij de insnoeringen in de capillairlumina worden de overliggende wandjes tegen elkaar gedrukt, zoodat wij weer de ronde en ovale lumina zien.

Denken wij ons de compressie verder, dan worden tal van capillairen dichtgedrukt. Deze zijn niet goed meer als zoodanig te herkennen. Het lijkt ons of de kwabjes uit minder capillairen bestaan, die door breedere plasmazoomen van elkaar gescheiden zijn. Worden er capillairen dichtgedrukt, die aan de peripherie liggen, dan vinden

wij de enkele open capillairen ook niet meer peripheer van de kapselruimte gescheiden door een smal lijntje, maar door een min of meer breeden plasmazoom, waarin soms kernen liggen.

Bij sterke compressie zouden wij moeten zien een homogene plasmamassa met kernen, waarin hier en daar enkele roode bloedlichaampjes, in kleine uitsparingen, te herkennen zijn.

Gaan wij nu na, wat wij in de praeparaten van normale konijnennieren van de glomeruli zien, dan blijkt het, dat de beelden, hoewel sterk uiteen loopend, toch altijd overeenkomen met een van de stadiën, zooals wij ons voorstellen, dat deze door compressie kunnen ontstaan.

De reden, dat in het eene geval de glomerulus fraai ontplooid is, in het andere geval er uit ziet, of hij gecomprimeerd is, is niet met volledige zekerheid uit te maken. In hoofdzaak zal het dicht opeen liggen van de glomeruluselementen wel veroorzaakt worden door schrompeling, want in de gevallen, dat men de glomeruli als een vrijwel structuurlooze plasmamassa met kernen ziet, liggen ook de tubuli dicht opeen.

In de praeparaten van konijn XVIII waren de fijne capillairwandjes, ook waar zij dicht tegen elkaar lagen, nog dikwijls afzonderlijk te zien en de dichtgedrukte capillairen waren meestal te onderscheiden van de breedere plasmazoompje tusschen de lumina.

Het gelukte ons niet van alle normale nieren zoo fraaie praeparaten te verkrijgen. Soms zijn de structuurdetails minder duidelijk, het beeld is waziger, het is niet mogelijk onderscheid te maken tusschen den capillairwand en het gestolde bloedplasma in de lumina. Herhaaldelijk zagen wij ook in nieren, die verder geen van de histologische kenmerken van de glomerulo-nephritis vertoonden, dat het eiwit binnen de capillairen en in de kapselruimte zich zeer intensief kleurde. Of dit in een geheel normale nier voorkomt, kan ik niet beslissen; de dieren, waarbij ik het waarnam, waren aan sepsis gestorven en hadden een sterke albuminurie vertoond. Kuczynski vermeldt bij de beschrijving van eenige nephritis-gevallen ook een „albuminöse Durchtränkung". Misschien, dat wij hier met iets dergelijks te doen hebben. Behalve bij enkele contrôlekonijnen, was het in minder of meerdere mate ook bij eenige dieren uit mijn proefreeks te vinden, waarbij histologische kenmerken van glomerulo-nephritis konden worden vastgesteld.

Daar waar dit bloedplasma zich langs den vaatwand heeft afgezet is het soms niet uit te maken of de capillairwand verdikt is

of dat, hetgeen ons een verdikte wand lijkt een gewoon dun capillairwandje is met een aanliggend eiwitzoompje.

Ook verder is het beeld als regel niet zoo duidelijk als wij van konijn XVIII schetsten. Het scherpe onderscheid tusschen endo- en epitheelkernen is voor het meerendeel van de kernen wel juist doch naast de typische, ronde, massieve endotheelkerntjes treffen wij kernen aan, die het blazige aspect en den ovalen vorm hebben van de epitheelkernen en die toch zeker in de capillairlumina gelegen zijn. Zij zijn echter in normale nieren niet grooter, dan de intens gekleurde ronde kerntjes, zoodat wij altijd een zeer regelmatig kernbeeld aantreffen.

Het is dus begrijpelijk, dat het behalve in de fraai ontplooide glomeruli niet voor alle kernen is uit te maken of zij tot het endotheel of tot het epitheel behooren. Door in praeparaten van in ORTH's vloeistof gefixeerde nierstukjes van een aantal glomeruli endo- en epitheelkernen te tellen en de uitkomsten te vergelijken met die, welke de tellingen in gekookte coupes van dezelfde nier opleveren, bleek het, dat men in de niet gekookte praeparaten steeds te veel epitheliën en te weinig endotheliën vindt en men dus altijd een aantal endotheelkerntjes voor epitheliën aanziet [1]).

Een van de moeilijkste vraagstukken en juist voor de vergelijking met de gevallen van glomerulo-nephritis van het grootste belang is de beoordeeling van den inhoud van de vaten, voor zoover het geen bloedlichaampjes en kernen betreft. Dit kan bestaan uit het plasma van de cellen binnen de vaten, of uit bloedplasma. Er bestaat echter nog een derde mogelijkheid. Wanneer n.l. bij een ontstekingsproces in een deel van het vaatkluwen de capillairen voor bloed- en plasmastroom zijn afgesloten, en een ander deel van de capillairen nog doorgankelijk is, dan zou als gevolg van de ontsteking sereus exsudaat uit deze laatste vaten kunnen uittreden en kunnen komen in het lumen van de capillairen, waar geen bloed of plasma doorstroomt.

In coupes van in ORTH gefixeerd materiaal hebben wij dikwijls groote moeilijkheid om het celplasma te onderscheiden van buiten de cellen gelegen eiwithoudende massa, vooral als dit buiten de cellen gelegen eiwit zich donker kleurt. Na formaline-fixatie of fixeering in KAISERLINGsche vloeistof, krijgen wij praeparaten,

[1]) Na kookfixatie kan men door de sterke kleuring van de membranae propriae in de capillairwand met zekerheid uitmaken of een cel intra- of extra-capillair ligt (zie blz. 181).

waarin het plasma van de cellen dikwijls beter te herkennen is. Het is hier dikwijls intensiever gekleurd, maar ook het bloedplasma kleurt zich sterker, zoodat wij alleen daar, waar de vaten wijd open liggen en het bloedplasma zich wat van de cellen heeft teruggetrokken, scherp de begrenzing van het celplasma kunnen volgen. Zelfs dan nog twijfelen wij in vele gevallen of wij met celplasma of met afgezet eiwit te doen hebben. Alleen door bestudeering van veel praeparaten volgens verschillende methoden gemaakt, kan men bij normale konijnen over de uitbreiding van het celplasma zekerheid krijgen.

Onder pathologische omstandigheden, waar het gezwollen plasma om de kernen zich met basische kleurstoffen sterker kleurt, is de uitbreiding van het celplasma dikwijls zonder moeite te zien.

In normale konijnennieren zagen wij, ook bij dieren, die aan sepsis stierven, om de ronde endotheelkerntjes nooit meer dan een heel fijn plasmazoompje. Soms is dit zoompje duidelijk te herkennen, soms is het alleen langs een van de zijden van de kern te zien. Vrij dikwijls kunnen wij om de kern in het geheel geen plasma waarnemen. De breedste plasmazoomen, die wij bij normale konijnen zagen, waren nooit breeder dan $^3/_4\mu$.

Alle hierboven opgesomde moeilijkheden gelden ook voor de menschelijke nier, maar niet in zoo sterke mate. Niet alleen, dat menschelijk nierweefsel zich veel beter laat snijden, maar ook is de schrompeling als regel niet zoo sterk, als van konijnennierweefsel.

Hoewel ook hier het maken van dunne coupes groote voordeelen biedt, is hier de 2μ of 1μ coupe niet beslist noodzakelijk. De glomerulus van den mensch in dunne coupes bekeken, gelijkt veel op die van het konijn, zooals wij die boven beschreven. De kwabjes zijn hier alleen grooter en bestaan uit meer capillairen. Daardoor treft men minder capillairen aan, die bijna geheel aan de vrije kapselruimte grenzen. De plasmabruggetjes, die de capillairen in het centrum van de kwabjes scheiden, zijn ook veel breeder, dan bij het konijn. Waarschijnlijk komen er capillairdoorsneden voor, die nergens aan de vrije kapselruimte grenzen (zie afb. 3).

Vooral aan praeparaten, die in de stoof gefixeerd zijn is in de wandjes van de meeste capillairen een donkerder lijntje te herkennen, dat op dunne plaatsen nagenoeg alleen

den capillairwand vormt. Op plaatsen, waar epitheelkernen tegen de vaatwandjes aan liggen en waar breedere plasmabruggetjes de lumina scheiden, zet dit donkere lijntje zich er binnen langs voort. Dit is waarschijnlijk de basaalmembraan, die in de gekookte nieren als een duidelijk continu doorloopende lijn, doch hier alleen bij gedeelten en veel minder duidelijk te herkennen is. De endotheelkerntjes, die bij het konijn voor het grootste deel als kogelronde, massief gekleurde lichaampjes in het lumen uitspringen, hebben hier een meer gestrekten vorm en liggen meer tegen den wand gevleid. Zij zijn voor het grootste deel ook niet zoo intensief gekleurd en onderscheiden zich minder van de epitheelkernen.

Bij de bestudeering van de nieren van de proefdieren, die met glomerulo-nephritis stierven, hadden wij vaak moeilijkheden met het duiden van het microscopisch beeld. Bij de bespreking van het histologisch onderzoek van de nier van konijn 9 (het konijn, dat de sterkste veranderingen in den zin van glomerulo-nephritis vertoonde) zal hieraan speciale aandacht geschonken worden. Daar dezelfde bezwaren bij ieder geval weer terugkomen, zal ik, om niet telkens in herhaling te treden, bij de andere gevallen verwijzen naar de beschrijving van de nier van konijn 9.

K o n ij n 9 (zie hierbij afb. 5, 6, 8 en 24).

Als wij van deze nieren de vriescoupes en de gebruikelijke 7μ dikke paraffine coupes doorzien, zouden wij bij oppervlakkige beschouwing meenen met een normale nier te doen te hebben.

Bij nauwkeurig onderzoek komen wij in iedere coupe, vooral in het merggedeelte, met bloed gevulde tubuli tegen; in het schorsgebied soms een heel groepje bij elkaar, zooals wij gewend zijn te vinden in nieren, waar door glomeruluslaesies bloed in de buisjes gekomen is. Verder zien wij, als wij een groot aantal coupes nagaan, plaatsen, waar het weefsel door leucocytenophoopingen uit elkaar gedrongen is. Soms betreft dit alleen een glomerulus, soms een vat met omgeving. In enkele coupes zien wij een in lengterichting getroffen arteria interlobularis, waarvan het lumen over een vrij groot stuk is verwijd en geheel gevuld door een hoop coccen. De arteriewand is hier ter plaatse niet meer duidelijk als zoodanig te herkennen door het groote aantal leucocyten, dat alle bindweefsel en spiervezels uiteengedrongen heeft. De leucocyten-infiltratie breidt zich slechts zeer weinig in het omgevende weefsel uit.

Men moet verschillende coupes uit verschillende deelen van de nier nazien, voordat men dergelijke leucocytenophoopingen tegenkomt.

Wat verder bij nader onderzoek opvalt, is, dat de glomeruli te groot zijn. Dit is niet alleen 't geval in paraffinecoupes, maar ook in de niet geschrompelde vriescoupes, zooals de met SOEDAN gekleurde coupes (zie blz. 184). Hoewel wij in deze niet geschrompelde praeparaten geen systematische metingen verrichtten, kregen wij uit enkele oriënteerende bepalingen den indruk van een flinke vergrooting.

De vergrooting van de glomeruli kan niet berusten op stuwingshyperaemie, want zij bevatten weinig bloed; met bloed opgevulde wijde lussen ziet men in het geheel niet. Verder valt ook reeds in de gewone coupes op, dat er weinig typische donkere ronde kerntjes te zien zijn; de kernen zijn blazig, vaak weinig intensief gekleurd en hebben een meer gestrekten vorm, enkele zijn opvallend groot.

De tubuli vertoonen, zoover dit te beoordeelen is in nieren, die niet direct na den dood gefixeerd zijn, geen grove afwijkingen; dat wil zeggen geen necrose van epitheliën. Met SOEDAN-kleuring ziet men geen vervetting van tubulusepitheliën; met fibrinekleuring echter blijkt er een uitgebreide „hyalintropfige" degeneratie te zijn van bijna alle tubuli contorti van de eerste orde. In de lumina van de tubuli contorti ziet men wel gestold eiwit, echter niet als een samenhangende massa, zoodat men niet van cylindervorming spreken kan. Ook is de fibrinereactie negatief. In het merg vindt men wel cylinders in enkele buisjes. Verwijde tubuli treft men bijna niet aan.

Behalve de enkele leucocytenophoopingen, die wij boven beschreven, ontbreken verschijnselen van interstitieele ontsteking geheel.

In de 2μ dikke coupe, die zich tot de nauwkeurige bestudeering van de glomeruli beter leent, treden de afwijkingen aan de vaatkluwens veel sterker naar voren. De vergrooting van de glomeruli is zeer duidelijk; het gemiddelde oppervlak van de glomerulusdoorsneden is bijna 1½ maal zoo groot, als bij normale konijnen (zie tabel t, o blz. 176). Dit wordt niet veroorzaakt, doordat de kwabjes wijd uit elkaar liggen en zich ver ontplooid hebben; integendeel, de capillairen zijn opeengedrongen en tusschen de kwabjes dringen maar smalle spleetjes in. (Zie afb. 5, 6, 8 en 24).

De oorzaak van de vergrooting moeten wij zoeken in de opval-

lende lengte en wijdte van de capillairlumina; een afwijking, die alle lussen van alle glomeruli betreft en een eigenaardig beeld te voorschijn roept. Men krijgt den indruk of bijna alle lussen wijd open liggen; gecollabeerde capillairen treft men bijna niet aan. Bij den uitslag van de vergelijkende metingen komt dit duidelijk uit; het gemiddelde aantal open lussen is veel grooter als bij normale konijnen, evenals de gemiddelde luswijdte en lengte (zie tabel t/o blz. 176). Wat verder opvalt is de bloedarmoede van de glomeruli. In de wijd open capillairlumina ziet men slechts enkele erythrocyten, geheel met bloed gevulde lussen ziet men weinig. Een groot deel van deze wijd open capillairen bevat geen enkel rood bloedlichaampje (zie tabel t/o blz. 176).

De kernen binnen de capillairlumina wijken ook in vele opzichten van het normale af. Terwijl deze in normale glomeruli rond zijn, bijna alle een diameter van $3\frac{1}{2}\mu$ hebben en meestal intensief gekleurd worden door basische kleurstoffen, zien wij hier een polymorph beeld; naast de kleine, ronde, donkergekleurde kerntjes, die hier verre in de minderheid zijn, treft men blazige, ijle kernen aan. Men ziet er heel kleine maar ook, die 8 bij 5μ en grooter zijn en de epitheelkernen van de tubuli in grootte overtreffen. Ook zijn de kernen lang niet altijd rond of ovaal; men ziet er die langgestrekt zijn en zeer grillige vormen aangenomen hebben.

Terwijl de weinige typisch ronde kerntjes plasmazoompjes hebben, die niet veel breeder zijn dan in normale glomeruli en soms zelfs nog naakt in het lumen uitsteken, vindt men de groote blazige bijna altijd omgeven door een vrij breede homogeen grijze zoom. Soms worden er meer kernen door één grijze massa omsloten.

Deze grijze massa is veelal duidelijk te onderscheiden van het fijnkruimelige, wolkige eiwitneerslag, dat wij in de capillairlumina aantreffen; soms heeft het echter hetzelfde wolkige aspect. Op enkele plaatsen is het scherp begrensd en wij twijfelen er niet aan of het is een de kern omgevende celprotoplasmalaag. In andere gevallen zien wij, dat de massa direct om de kern dichter is en naar de peripherie toe in het ijlere kruimelige eiwitneerslag overgaat.

Al is dan niet overal het celplasma en het in de vaten aanwezige eiwit goed te onderscheiden, toch is het wel waarschijnlijk, dat de grijze homogene massa om de kernen het gezwollen celplasma is.

Ook in de vasa afferentia, vooral op de plaatsen waar deze in de glomeruli intreden, en in de vasa efferentia ziet men gezwollen kernen door breede plasmazoomen omgeven. Wij zien glomeruli,

waarvan bijna het geheele vas afferens en efferens door de gezwollen cellen wordt afgesloten (zie afb. 5 en 6).

Hoewel de gezwollen kernen met het omgevende plasma vele capillairen geheel opvullen, is toch overal in de grootere glomeruli een aantal van de lumina ledig. Ze zijn echter niet geheel ledig; altijd ziet men langs de capillairwanden in het lumen wel iets van de boven reeds genoemde wolkig kruimelige massa liggen. Soms wordt bijna het geheele lumen er mee opgevuld. Het is wel bijna zeker, dat deze lumina eerst met een eiwithoudende vloeistof gevuld geweest zijn, en dat nu het eiwitneerslag alleen het geheele lumen niet kan opvullen. Op plaatsen, waar de eiwitmassa dichter is, de lumina geheel opvult en moeilijk of niet van het celplasma te onderscheiden is, hebben wij misschien te doen met een protoplasmatische massa, welke zooals LANGHANS en LÖHLEIN aannemen, bij glomerulitis bloedledige capillairen opvult.

Ook de glomerulus-epitheliën (dekcellen) zijn gezwollen en onregelmatig van vorm. Meestal is het plasma vermeerderd en donkerder gekleurd dan normaal.

De boven gegeven beschrijving is van praeparaten, welke volgens ORTH gefixeerd en met haemateine-eosine gekleurd waren. Reeds vroeger (zie blz. 143) wezen wij er op, hoe moeilijk het is over de uitbreiding van het celplasma en over den lusinhoud, met uitzondering van kernen en roode bloedlichaampjes, een oordeel te vellen. Daarom hebben wij ook 2 μ coupes vervaardigd van in KAISERLING's vloeistof en in zoutformaline gefixeerde nierstukjes en van stukjes, die nadat zij volgens ORTH gefixeerd waren, nog ½ jaar in MÜLLER's vloeistof werden bewaard.

In de praeparaten, volgens KAISERLING gefixeerd, zien wij weer de wijd open vaten, die bijna geen bloed bevatten. Zeer duidelijk ziet men om de kernen in de capillairen den plasmazoom, die bij de kleinere donkere kernen tamelijk smal is, maar om de groote blazige, met onregelmatigen vorm, als een breede strook (een enkel maal tot 4 μ breed) te herkennen is. De groote cellen vullen als regel het geheele lumen van een capillair, alleen hebben zij zich meestal wat van de randen teruggetrokken. In de capillairen, die niet geheel door cellen zijn opgevuld, vindt men een in kleine korreltjes samengebalde massa, door het geheele lumen verspreid. Het is niet goed denkbaar, dat er veel van den capillairinhoud uitgevallen zou zijn (zie afb. 8).

De praeparaten, van de nierstukjes, die lang in MÜLLER's vloeistof bewaard werden, geven beelden, die de boven gegeven beschrijving bevestigen. De kern- en plasmaschrompeling is hier het minste; men treft zeer veel groote blazige kernen aan. Het plasma van de cellen heeft zich meestal slechts even van den luswand losgetrokken. Geheel ledige capillairlumina zien wij practisch niet.

In de volgens ORTH en KAISERLING gefixeerde praeparaten zien wij, dat de meeste cellen met de breede plasmazoomen zich rondom van de wanden teruggetrokken hebben. Dikwijls ziet men er in de lussen meerdere los van elkaar en los van den wand. De donkere kleine kerntjes, die weinig plasma hebben, zijn op één plaats of door een laagje plasma met den wand verbonden. Waarschijnlijk liggen deze groote cellen dus los in het lumen. Het is moeilijk te zeggen of wij deze cellen beschouwen moeten als cellen uit het bloed, of als endotheelcellen, die van den wand losgelaten hebben. Tegen de eerste opvatting pleit, dat de eenkernige losliggende cellen, die men in de grootere bloedvaten ziet, een meer massieve kern en een donker gekleurden scherper begrensden plasmazoom hebben.

Opvallend veel leucocyten treffen wij in de lussen niet aan. Men vindt er meer, dan wij in glomeruli van enkele gezonde konijnen aantroffen. Echter vonden wij ook bij enkele konijnen, die aan verschillende infectieziekten stierven, het aantal leucocyten in de glomeruli vermeerderd, zonder dat er verder eenig verschijnsel van glomerulo-nephritis viel te ontdekken. Bij 3 van deze konijnen, waarbij wij het gemiddelde leucocytenaantal per glomerulus bepaalden, was dit echter niet veel meer dan de helft van wat wij bij konijn 9 vonden (zie tabel t/o blz. 176). Moeilijk te beoordeelen is of de endotheelkernen vermeerderd zijn. Doordat in normale glomeruli met dichte lussen de kernen dicht opeengedrongen liggen, moet er hier wel een sterke kernvermeerdering zijn, wil dit in vergelijking met normale glomeruli duidelijk uitkomen. Wat hier wel opvalt, is dat men zonder moeite capillairen vindt, die 3, 4 en soms wel 6 kernen in het lumen hebben. Dit zal deels veroorzaakt worden, doordat door de ontplooiing van de capillairen meerdere kleine lumina één grooter lumen werden.

Mitosen, die als een sterk argument voor kernvermeerdering zouden kunnen gelden, heb ik nooit kunnen vinden. Wel zag ik een enkele maal sterk gekleurde ronde kernen, vaak met donkeren

breede plasmazoom, die een soms lichte, soms zeer sterke insnoering vertoonden. Mogelijk dat wij hier met amitotische deelingen te doen hebben (zie ook blz. 165 en blz. 158 bij de beschrijving van de nier van konijn 6 met afb. 12).

Minder duidelijk zijn de veranderingen aan de glomerulusepitheliën (dekcellen). Ook de epitheelkernen zijn ijler van bouw dan normaal, soms grooter en wat meer gestrekt en onregelmatig van vorm. Vermeerdering van de epitheliën is niet vast te stellen.

Wel vast te stellen is een vermeerdering van het totale aantal kernen per glomerulus. Uit de telling blijkt, dat het gemiddelde kernaantal bijna 1½ maal zoo groot is als het hoogste gemiddelde kernaantal, dat ik in normale konijnennieren vond (zie tabel t/o blz. 176).

Löhlein geeft bij zijn kenmerken van de glomerulitis op, dat de kernvermeerdering in de glomeruli vooral op rekening komt van de intracapillaire elementen. Als wij, zooals in gekookte coupes mogelijk is, inderdaad de endo- en epitheelcellen altijd zeker onderscheiden konden, zouden wij in de relatieve vermindering van de epitheliën een belangrijk diagnosticum hebben. Wel zien wij, dat het aantal endotheliën de epitheliën hier verre overtreft, terwijl normale glomeruli van in Orth gefixeerd materiaal den indruk geven, dat er van beide ongeveer evenveel aanwezig zijn. Daar gekookte coupes van normale nieren ons echter leeren, dat wij in ongekookt materiaal altijd een deel der endotheliën onder de epitheliën rekenen (zie blz. 143), mogen wij aan dezen indruk, dien wij van ongekookt materiaal krijgen, niet te veel waarde hechten.

Aan de intertubulaire capillairen zijn slechts geringe afwijkingen. Wij kregen niet den indruk, dat er meer leucocyten in voorkwamen dan bij konijnen, die aan sepsis stierven zonder dat de glomeruli aangedaan waren.

Bij nauwkeurige vergelijking met de nieren van normale konijnen, valt het op, dat op enkele plaatsen de endotheelkernen der intertubulaire capillairen, die in normale nieren klein en plat zijn en bijna niet door plasma zijn omgeven, zijn gezwollen, terwijl er een duidelijk plasmazoompje om te herkennen is. Men krijgt den indruk dat hier soms een lichte vermeerdering van het aantal endotheelkernen is. Ook zien wij enkele capillairen, die wijd open liggen en met een eiwitmassa gevuld zijn. In deze capillairgedeelten vindt men ook de gezwollen kernen. Deze veranderingen zijn in de intertubulaire capillairen echter veel geringer dan in die van de vaatkluwens.

Bij de beschrijving der glomeruli is nog iets onvermeld gebleven. Reeds in de haemateine-eosine coupes kwamen wij in de glomeruli telkens streptococcen tegen, meestal in den vorm van lange ketens of hoopjes van ± 100 coccen. Opvallend was het, dat wij hieromheen niet de minste reactie waarnamen; geen necrose, geen karyorhexis of kareolysis in de buurt, en geen leucocytenophoopingen.

In de GRAM praeparaten blijkt het, dat er geen glomerulus vrij van coccen is; in de meeste vindt men enkele diplococcen, onregelmatig over den glomerulus verspreid. In vele glomeruli ziet men nog langere ketens van diplococcen of een hoopje van enkele ketens. De coccen zijn, vooral waar zij op hoopjes liggen, goed gekleurd en vertoonen geen verschijnselen van lysis; van de losliggende diplococcen is een deel veel fijner en minder goed zichtbaar. Ook in de intertubulaire capillairen ziet men coccenhoopjes. Losse diplococcen ziet men er bijna niet in.

We moeten in aanmerking nemen, dat konijn 9 nog vrij lang (hoogstens 19 uur) in een warmen stal gelegen heeft. De grootere bacteriehoopjes kunnen zich best postmortaal ontwikkeld hebben. Dit verklaart dan ook de geheel ontbrekende reactie. De verspreid liggende diplococcen moeten er natuurlijk op het moment van den dood al geweest zijn.

Resumeerende hebben wij dus:

1°. Verwijding en langer worden van de lussen, die geen of slechts weinig bloed bevatten en deels met een ijl netwerk van neergeslagen eiwit gevuld zijn („Blähung").
2°. Zwelling van de endotheelcellen, zoowel van de kernen als van het plasma.
3°. Matige kernvermeerdering in de glomeruli.
4°. Matige vermeerdering van leucocyten in de glomeruli.
5°. Lichte zwelling van de glomerulusepitheliën.
6°. De tubuli vertoonden slechts lichte afwijkingen: geen vervetting, maar uitgebreide „hyalintropfige" degeneratie; zij bevatten cylinders en hier en daar roode bloedlichaampjes.

Het kenmerkende van deze glomerulusafwijkingen is de diffuse verbreiding. Wij treffen geen glomerulus aan, die niet gelijkmatig is aangetast. Het is zoo, dat men geen vaatkluwen kan uitzoeken, waarin de veranderingen bijzonder uitgesproken zijn, omdat de aandoening alle op dezelfde wijze veranderd heeft.

Konijn 2 (hierbij afb. 10).

Het microscopisch onderzoek van de nieren van dit konijn, dat kort voor

den dood zoo'n sterk verhoogd ureumgehalte van het bloed vertoonde (zie blz. 126) is wel eenigszins teleurstellend. Wij zien niet zulke zware nierveranderingen als wij gewoonlijk vinden bij menschen, die met een dusdanig verhoogd ureumgehalte sterven.

Het eerste wat opvalt is een verwijding van alle tubuli. De tubuli contorti I bevatten een gedeeltelijk wolkige, gedeeltelijk aan bolletjes liggende sterk gekleurde eiwitmassa. In de HENLEsche lussen, tubuli contorti II en andere tubulusgedeelten zien wij samenhangende, van den wand teruggetrokken eiwitmassa's, die een sterk positieve fibrine-reactie geven. Wij krijgen een beeld, dat op het eerste gezicht aan een hydronephrose zou doen denken, doch dat wij vaak ook vinden in nieren van patiënten waarbij tijdens het leven een sterke albuminurie bestaan had.

De cellen van de buisjes zijn goed gefixeerd, vertoonen een duidelijken borstelzoom. In SOEDAN praeparaten blijken zij niet vettig gedegenereerd te zijn. Een groot deel van de tub. contorti I vertoonen „hyalintropfige" degeneratie (GRAM WEIGERT praeparaten). Roode bloedlichaampjes worden niet met zekerheid in de tubuli aangetoond; wel ziet men in de cylindermassa's soms sterker eosinophiele deeltjes, waarin men sterk veranderde roode bloedlichaampjes meent te herkennen. Coccenembolietjes, leucocytaire en lymphocytaire infiltraatjes ontbreken geheel.

De glomeruli zijn vergroot. De vergrooting komt in de paraffinecoupes waarschijnlijk niet voldoende tot zijn recht; uit de SOEDAN coupes krijgt men den indruk, dat de vergrooting sterker is, dan men uit de tabel zou opmaken (zie blz. 167).

De kernpolymorphie is buitengewoon sterk, men treft kernen van allerlei vorm en grootte aan; sommigen zijn lang gerekt en gekromd (zie afb. 10).

De typische kleine endotheelkerntjes mist men nagenoeg geheel. De glomeruli zijn arm aan bloed; men treft glomerulusdoorsneden aan, die voor meer dan de helft geen enkel bloedlichaampje bevatten. De capillairen zijn vol met een in haemateine-eosine praeparaten zeer intensief en egaal gekleurde massa, die slechts in enkele praeparaten van de capillairwanden te onderscheiden is. Als regel zien wij in de haemateine-eosine praeparaten een glomerulus als een egaal grijze massa, waarin kernen, enkele leucocyten en roode bloedlichaampjes. Tellen van de „geblähte" lussen, en meten van de luswijdte, was dan ook op groote schaal niet mogelijk (zie tabel).

In enkele glomeruli, waar de capillairinhoud zich wat van den wand heeft teruggetrokken, blijkt het, dat vele wijde capillairen geen bloed bevatten en dat de gemiddelde luswijdte grooter is dan normaal. Ook zien wij hier, dat de kernen bijna alle door vrij breede plasmazoomen zijn omgeven.

Vele capillairlumina worden door één of meer van deze gezwollen cellen geheel gevuld.

De epitheliën hebben gezwollen kernen van onregelmatigen vorm en breede plasmazoomen, die zich intensief kleuren.

De vasa afferentia bevatten meestal een eiwitmassa in plaats van bloed. De endotheliën zijn gezwollen.

Het gemiddeld aantal kernen per glomerulusdoorsnede is hooger dan normaal, evenals het gemiddeld aantal leucocyten (zie tabel t/o blz. 176). Wij zagen ook weer verschijnselen, die op kerndeeling wezen. Door de groote

kernpolymorphie, waarbij de kernen zeer verschillend sterk gekleurd zijn. vallen deze amitotische kerndeelingen (zie blz. 149) niet zoo duidelijk op.

De afwijkingen zijn diffuus; tasten alle glomeruli aan, en zijn in alle even sterk.

Ook de bloedvaten buiten de glomeruli vertoonen bijzonderheden. In de eerste plaats bevatten zij opvallend veel leucocyten, verder ziet men er nog al veel cellen met groote kern en breeden donker gekleurden plasmazoom in. Dit ziet men zoowel in de intertubulaire capillairen als aan de arteriën en venen. Of de endotheelcellen in verhouding tot het normale te talrijk zijn, is niet met zekerheid te zeggen; zeer sterk is deze vermeerdering in ieder geval niet. Wel ziet men, dat de endotheelkernen hier en daar gezwollen zijn en een plasmazoom hebben. De veranderingen aan de intertubulaire capillairen zijn gering in vergelijking met die aan de glomeruluscapillairen.

In volgens GRAM gekleurde coupes worden geen micro-organismen gevonden.

Van de nier werden ook coupes voor amyloiedkleuring met methylviolet en azijnzuur behandeld. Er bleek, dat zich nergens amyloied had afgezet.

Evenals bij konijn 9 hebben wij hier dus een acute diffuse glomerulo-nephritis.

Konijn 3

Wat wij hier zien, herinnert weer in veel opzichten aan de afwijkingen, die bij konijn 9 waargenomen werden. Coccen-embolietjes in de kleinere arteriën en in de glomeruli met een matige leucocytenophooping er om heen zijn hier bijzonder talrijk.

Aan de tubuli ziet men geen grove afwijkingen, geen necrose, geen „hyalintropfige" degeneratie, geen vervetting. Cylindervorming komt in de tubuli contorti practisch niet voor. In het merggebied ziet men in het meerendeel van de buisjes een samenhangende, iets van den wand teruggetrokken cylindermassa. (Fibrinekleuring positief).

Bloed treft men in de tubuli bijna niet aan, alleen in het merggebied vindt men enkele buisjes, die bloed bevatten.

Het glomerulusbeeld gelijkt op dat van konijn 9. De glomeruli zijn groot en bevatten weinig bloed, de lussen zijn wijd. De bloedvulling is hier evenwel wat beter, dan in de vorige gevallen. Er zijn toch vele wijd open liggende bloedledige capillairen. Lussen of lusgedeelten, die geheel ledig zijn, zien wij niet. Capillairen, die geen bloed bevatten, zijn met een eiwitmassa gevuld.

De vaatkluwens vertoonen een polymorphkernig beeld, hoewel men hier onder de kernen er veel nog aantreft, die evenals de meeste endotheelkernen in normale glomeruli, klein, rond en intensief gekleurd zijn. Om de grootere blazige endotheelkernen ziet men breede plasmazoomen; ook om de meeste typische endotheelkerntjes is de plasmazoom duidelijk verbreed.

Het gemiddeld aantal kernen per glomerulus is licht verhoogd.

Met eenig zoeken vinden wij weer enkele kernen, die waarschijnlijk in amitotische deeling verkeeren (zie blz. 149).

De leucocyten zijn ook talrijker dan bij konijnen, die aan een infectieziekte stierven, welke niet door een nephritis gecompliceerd werd.

Ook de endotheliën van de vasa afferentia en efferentia zijn gezwollen en vaak door breede plasmazoompjes omgeven. Vele vasa afferentia liggen wijd open, zonder dat ze bloed bevatten. In plaats daarvan vindt men een korrelige (eiwit)massa.

Sterk veranderd zijn de glomerulusepitheliën. De kernen zijn soms zoo sterk gezwollen, dat zij een diameter van 10 μ hebben. Zij zijn onregelmatig van vorm en dikwijls door een breede donker gekleurde plasmamassa omgeven.

Evenals bij konijn 9 zijn deze afwijkingen diffuus over alle glomeruli verbreid. Naast deze diffuus verspreide afwijking treft men in elke coupe enkele glomeruli, die sterkere ontstekingsverschijnselen vertoonen. Hier ziet men in het geheele vaatkluwen of in een gedeelte er van veel leucocyten. De lussen bevatten verder veel eenkernige cellen met breede plasmazoomen, meestal ziet men ook degeneratieve verschijnselen, zooals pyknosis en karyorhexis. Wij zagen slechts bij uitzondering een coccenembolus in het centrum van een dergelijken ontstekingshaard. Wij onderzochten deze echter niet in seriecoupes.

Wij hebben dus naast de diffuse glomerulitis een haardvormige.

Ook de intertubulaire capillairen vertoonen de ontstekingsverschijnselen. Hier en daar ziet men de endotheelkernen gezwollen en omgeven door een breede plasmazoom. In de lumina ziet men veel leucocyten (meer dan bij konijnen, die aan een ongecompliceerde sepsis stierven) en nog al veel groote eenkernige cellen, die los van den wand liggen. Deze afwijking is diffuus verbreid, doch tast niet, zooals de glomerulusaandoening, alle capillairen aan; het meerendeel is niet veranderd. De verandering van de intertubulaire capillairen is hier sterker uitgesproken dan bij konijn 8 en 9.

Evenals bij konijn 9 vinden wij hier in de GRAMpraeparaten van de glomeruli veel coccen. In een groot aantal der vaatkluwens treffen wij coccenhoopen aan, doch daarnaast zien wij in iederen glomerulus een aantal diplococcen, onregelmatig verspreid. Als regel missen wij om de coccenhoopen teekenen van sterker ontsteking. (Bij konijn 9 en 8 zagen wij deze nooit). Ook zijn de glomerulitische veranderingen in de vaatkluwens met enkele diplococcen niet minder sterk, dan in die, welke als met coccen bezaaid zijn. Ook in de intertubulaire capillairen en in de grootere bloedvaten zien wij diplococcen afzonderlijk of op hoopen liggen.

Hier stelde ik op dezelfde gronden als bij konijn 9 de diagnose op acute diffuse glomerulo-nephritis, doch de aandoening is slechts van lichten graad, bovendien is er naast de diffuse ook een haardvormige glomerulo-nephritis.

Konijn 4 (hierbij afb. 11).

Aan de tubuli zijn geen zware afwijkingen, geen necrosen, geen „hyalintropfige" of vettige degeneratie. Tubuli zijn niet verwijd; slechts in enkele

geringe cylindervorming. Buisjes, die roode bloedlichaampjes bevatten, vindt men niet.

Geen embolietjes, geen interstitieele leuco- of lymphocytaire ontsteking.

In de gewone 2 μ dikke coupes worden de glomeruli bestudeerd. Deze zijn aanmerkelijk vergroot. Dat dit geen schijnbare vergrooting is, blijkt weer uit de vergelijking met de vriescoupes. Ook hierin overtreft de gemiddelde grootte der glomeruli verre die der vaatkluwens in normale nieren.

De oorzaak van de vergrooting ligt weer in de verwijding van de lussen die wel niet sterk is, doch vrijwel alle capillairen gelijkmatig betreft. Het lijkt of er geen enkel lumen dicht is. In de vaatjes vinden wij slechts enkele roode bloedlichaampjes; meer dan de helft bevat geen enkele erythrocyt. In plaats hiervan vinden wij de lumina gevuld met een in de haemateine-eosine praeparaten egaal grijze, vrij donker gekleurde massa, die zich hier en daar slechts even van de wandjes en het celplasma der endotheliën heeft teruggetrokken. Het kernbeeld vertoont weer een duidelijke polymorphie. Onder de kernen, die duidelijk intracapillair liggen, treft men er vele, die van de typische ronde endotheelkern afwijken.Vele hebben een lossere chromatine massa en zijn wat onregelmatiger. Ook ziet men er, die veel grooter zijn, dan de cellen, die men bij normale konijnen in de glomerulus-capillairen ziet. Om vrij veel van de intracapillair gelegen kerntjes ziet men duidelijke plasmazoompjes; deze zijn vooral om meer atypische kernen dikwijls breed, tot 3 μ toe (afb. 11).

De epitheelkernen hebben niet alle het gelijkvormige blazige voorkomen; men vindt er langgerekte met onregelmatige chromatinestructuur. Een enkele is zeer sterk vergroot, men ziet er met een diameter van 8 μ. Deze overtreffen de epitheelkernen van de tubuli contorti verre in grootte.

Uit de telling blijkt het gemiddeld aantal kernen per glomerulusdoorsnede licht verhoogd; duidelijk verhoogd is het aantal leucocyten (zie tabel) Ook hier vinden wij na lang zoeken weer kernbeelden die wij voor amitotische deelingen houden (zie ook blz. 149).

De ontstekingsverschijnselen zijn ook in de vasa aff. te zien. De endotheelkernen zijn wat gezwollen, vaak door plasmazoomen omgeven en soms liggen zij los van den wand. Zoowel vas afferens als efferens hebben als regel een wijd lumen, dat bijna steeds met een eiwitmassa gevuld is. Dikwijls treft men er meerdere leucocyten in aan.

In de intertubulaire capillairen vindt men wat veel leucocyten, doch de leucocytenvermeerdering is veel geringer, dan bij konijn 2 en 3. Andere verschijnselen, die op ontsteking wijzen, zijn hier slechts in geringen graad aanwezig.

De afwijking van de vaatkluwens is diffuus over alle glomeruli verspreid. Glomerulusgedeelten, die niet, of gedeelten, die bijzonder zwaar zijn aangetast, zoekt men te vergeefs.

Coccen treft men in de glomeruli en ook verder in het nierweefsel niet aan (Gram praeparaten).

We hebben dus ook hier een acute diffuse glomerulo-nephritis. Merkwaardig is het, dat deze zich waarschijnlijk in minder dan 15 uur heeft ontwikkeld (zie blz. 128).

Konijn 5 (hierbij afb. 16, 17 en 18).

Bij dit konijn, waar evenals bij konijn 9, 8 en 3 een endocarditis bestond, die tot nierinfarcten aanleiding gaf, zoeken wij bijna vergeefs naar de coccenembolietjes in de glomeruli en arteriolae. In een groote reeks praeparaten vond ik slechts drie maal verschijnselen, die op embolietjes zouden wijzen. In twee gevallen waren het necroseplekjes in een glomerulus.

Wel vinden wij om enkele van de grootere vaten massa's eenkernige cellen, die hier en daar ook nog een eindje tusschen de tubuli dringen. Ook om enkele kleinere arteriën ziet men groepjes eenkernige cellen en ook wel verspreid tusschen de tubuli, onafhankelijk van het vaatverloop.

De buisjes zijn wijder dan gewoonlijk. De tubuli contorti I zijn gevuld met een wolkige massa; in meer distale tubulusgedeelten vinden wij cylinders, die zich van den wand teruggetrokken hebben en een positieve fibrine-reactie vertoonen (Weigert kleuring).

Veel buisjes bevatten pyknotische kernbrokkeltjes; dikwijls ziet men er ook resten in van azurophiele granulae van leucocyten. Men vindt in iedere coupe tubuli, die bloed bevatten, vooral in het merggedeelte. Wij zien meerdere groepjes bij elkaar gelegen tubuli contorti I stijf met bloed gevuld, zooals dat bij de haemorrhagische nephritis van den mensch gezien wordt.

De tubulus-epitheliën vertoonen geen grove afwijkingen; wij zien geen necrose of afstooting van epitheel, geen vervetting, geen „hyalintropfige" degeneratie. Toch zien wij in de volgens Weigert's methode gekleurde praeparaten de cellen van bijna alle tubuli contorti doorzaaid met heel fijne blauwe ronde stipjes, veel kleiner, dan wij bij de gevallen zagen, waar duidelijke „hyalintropfige" degeneratie was aan te toonen.

De glomeruli zijn slechts weinig vergroot (contrôle; niet geschrompelde vriescoupes) en bevatten nog vrij veel goed gevulde capillairlussen.

Wat het meest opvalt is het groot aantal leucocyten in de vaatkluwens; 20 leucocyten in de grootere glomerulusdoorsneden in 2 μ coupes zijn geen uitzondering. Deze leucocyten liggen niet in haardjes, doch men vindt ze diffuus over alle glomeruli verspreid.

Evenals bij konijn 2 lukte het mij niet praeparaten te verkrijgen, waarin vaatwand en vaatinhoud goed genoeg te onderscheiden zijn om het gemiddelde aantal open lussen zonder bloed en de luswijdte te bepalen (zie tabel).

In enkele vaatkluwens aan den rand van schors en merg, die minder sterk geschrompeld zijn en waar de plasmamassa, die de vaten opvult, zich wat heeft teruggetrokken, zien wij, dat zeer veel capillairen wijd open liggen en bloedledig zijn. In plaats van bloed bevatten zij eenkernige cellen, leucocyten en een zich donkerkleurende eiwitmassa (zie afb. 18).

De kernpolymorphie is vrij sterk uitgesproken. Typische endotheelkernen vindt men weinig. De kernen in de capillairen zijn soms blazig, soms abnormaal donker van kleur; zij hebben een ovalen en soms een gestrekten of gebogen vorm.

De kernen hebben bijna alle duidelijke plasmazoomen; om de kleine, donker gekleurde, die nog het meest op de normale endotheelcellen lijken, is deze meestal smal. Grootere, blazige kernen, met een plasmazoom tot 3 μ breed, kan men in het meerendeel van de glomeruli vinden. Men ziet veel capillairen, die door meerdere groote cellen geheel worden opgevuld. Vaak

liggen de groote cellen los van den wand. Men krijgt den indruk van een vrij sterke kernvermeerdering, een indruk, die door de telling wordt bevestigd (zie tabel). Ook vinden wij vrij gemakkelijk kernbeelden, die op amitotische deeling wijzen (zie blz. 149).

De glomerulus-epitheliën vertoonen weer de gezwollen kernen van grilligen vorm en hebben verbreede plasmazoomen. Het lijkt echter of de epitheliën minder sterk veranderd zijn dan de intracapillair gelegen cellen.

Alle boven beschreven afwijkingen zijn diffuus over de glomeruli verspreid.

De veranderingen van de vasa afferentia waren moeilijk te beoordeelen, omdat het ons niet gelukte coupes te vervaardigen, die weinig geschrompeld waren. De kleine arterietjes lagen in onze coupes overal dicht tusschen de tubuli bekneld. Uit gekookte coupes maken wij op, dat de vasa afferentia hier in denzelfden zin veranderd zijn als bij konijn 9, doch niet in zoo sterke mate.

Ook in de intertubulaire capillairen vindt men veel meer leucocyten, dan normaal. Verder ziet men, dat op sommige plaatsen de endotheliën van deze capillairen gezwollen kernen hebben, door plasma omgeven zijn en talrijker zijn dan normaal.Coccen konden wij ook in de GRAM-praeparaten niet aantoonen.

Van de nieren van dit konijn werd een stukje in 50 % formaline gekookt om direct vriescoupes te kunnen maken. Dit stukje werd toevallig bewaard. Het blijkt, dat de formaline pas dieper was doorgedrongen, nadat het weefsel de voor de kookfixatie typische verandering reeds had ondergaan (zie blz. 181). Behalve in de glomeruli, direct onder de kapsel kunnen wij dan ook in alle vaatkluwens de membranae propriae van de capillairen duidelijk zien en het geheele capillairnet met alle fijne vertakkingen en anastomosen vervolgen (zie afb. 16 en 17).

Heel duidelijk zien wij, dat de kernvermeerdering hoofdzakelijk op rekening komt van de intracapillaire elementen. Doordat in deze praeparaten de leucocytenkernen door een meer paarse kleur duidelijk te herkennen zijn, is het ook door de telling uit te maken, dat de kernvermeerdering niet uitsluitend door het groote aantal leucocyten in de vaatkluwens wordt veroorzaakt (zie tabel t/o blz. 176).

Ook zien wij hier duidelijk de relatieve bloedarmoede van de MALPIGHIsche lichaampjes; hier en daar zijn wel enkele lussen goed met bloed gevuld, maar over het algemeen is de bloedvulling gering. Wijde bloedledige lussen ziet men niet veel. Over het algemeen zijn de capillairen nauw.

Terwijl wij in normale glomeruli altijd groote lusgedeelten zonder kernen vinden, zijn hier grootere capillairgedeelten zonder

kernen een uitzondering. In ieder vaatkluwen vinden wij gedeelten van de capillairvertakking, waar de kernen achter elkaar gerijd in de lumina liggen; wij zien vrij veel glomeruli, waar het geheele capillairgebied op deze wijze met kernen gevuld wordt (vergelijk afb. 15 van normale glom. en afb. 16 en 17 van een glomerulus van konijn 5).

Wij hebben dus te doen met een acute diffuse glomerulo-nephritis. In dit geval was vooral de leucocytenvermeerdering sterk uitgesproken.

Konijn 6 (hierbij afb. 12)

Bij oppervlakkige beschouwing zien wij weinig afwijkingen. Geen coccenemboli, geen leucocytaire of lymphocytaire infiltraties, geen bloed in de tubuli. De tubuli zijn niet verwijd en bevatten slechts hier en daar enkele cylinders. De epitheliën van de buisjes zijn niet vervet, vertoonen in de volgens Weigert gekleurde coupes een fijne „hyalintropfige" degeneratie van een deel van de tubuli contorti. Wat echter in de vriescoupes reeds opvalt is de vergrooting van de glomeruli, die daarbij betrekkelijk weinig bloed bevatten. In 2 μ coupes komt de vergrooting van de glomeruli ook duidelijk uit. Deze vergrooting blijkt veroorzaakt te worden door een zeer sterke verwijding van de capillairlussen. Deze wijde lussen bevatten geen of slechts weinig roode bloedlichaampjes; capillairen geheel met bloed gevuld ziet men bijna niet. In plaats hiervan zijn zij gevuld met een wolkige grijze massa. Ook ziet men veel lussen, die geheel of gedeeltelijk ledig zijn.

De kernen vertoonen weer de polymorphie, die wij ook reeds bij andere konijnen beschreven, doch niet in sterken graad. Onder de endotheelkernen zijn de kleine, intensief gekleurde in de meerderheid. De epitheelcellen zijn soms groot en hebben gerekte, gedraaide vormen. Om de endotheelkernen is meermalen en donkergekleurde, homogene, onregelmatig begrensde, massa te zien, welke duidelijk van den capillairinhoud te onderscheiden is en als celplasma moet worden aangeduid; om de typische ronde kerntjes is het plasmalaagje maar smal, om de grootere blazige meestal breeder. Men krijgt den indruk, dat ook het plasmazoompje om de kleine kerntjes breeder is dan wij bij normale konijnen aantreffen. Of er ook vermeerdering van het aantal kernen is, valt moeilijk te beoordeelen. Door de sterke lusverwijding worden de kernen zoo ver uiteengedrongen, dat wij zelfs den indruk krijgen van een gering aantal kernen (zie blz. 168). Uit de meting en kerntelling van een aantal glomeruli zou een geringe kernvermeerdering zijn af te leiden. In een van de glomeruli ziet men in een vat een tweetal ronde kernen, die vrij groot zijn, een zeer donkere chromatinestructuur hebben en door een strook kernmassa verbonden worden. Waarschijnlijk hebben wij hier met een amitose te doen (zie photo). Verder treffen wij slechts heel enkele kernen aan, die verschijnselen vertoonen, die op deeling zouden kunnen wijzen.

Ook zien wij in de glomeruli wat meer leucocyten, dan wij aantroffen

bij enkele dieren, die aan sepsis gestorven waren en waarbij de nieren geen verschijnselen van glomerulo-nephritis vertoonden (zie tabel). Dit wordt bevestigd door de oxydase-reactie. In vergelijking met normale glomeruli is het aantal leucocyten duidelijk vermeerderd.

In de vasa afferentia konden wij geen veranderingen met zekerheid vaststellen.

Van de beschreven afwijkingen zijn de „lusblähung", de kernpolymorphie, de protoplasmatische zwelling van de endotheliën, en de leucocytenvermeerdering, diffuus over de glomeruli verspreid. Anders is het met de kerndichtheid. Terwijl wij soms glomerulusgedeelten vinden, waar de wijde bloedledige lussen geen of slechts een enkele kern bevatten, zien wij andere plekjes, waar het grootste deel van de lumina met de kernen en het omgevende plasma is gevuld.

Aan de intertubulaire capillairen vinden wij ook op enkele plaatsen dezelfde afwijking als wij bij konijn 8 en 9 beschreven, doch zoo weinig uitgesproken, dat het op de grens van het normale blijft.

Micro-organismen worden in de volgens GRAM gekleurde coupes niet gevonden.

De afwijkingen van konijn 6 zijn van denzelfden aard als bij konijnen 9, 2, 3, 4, 5 en 8, doch zijn met uitzondering van de „Blähung" veel minder sterk uitgesproken. Dit maakt, dat wij de diagnose glomerulo-nephritis hier slechts aarzelend durven te stellen. Wij hebben daarom dit konijn samen met konijn 7 als een overgangsgroep beschouwd, welke wij niet tot de glomerulo-nephritis rekenen, doch waarbij de glomeruli toch niet geheel normaal zijn.

Konijn 7

Aan de tubuli zijn geen grove afwijkingen waar te nemen, geen necrosen, vervetting of „hyalintropfige" degeneratie. Zij zijn niet verwijd, slechts enkele bevatten cylinders. Er zijn geen tubuli, die bloed bevatten.

Coccenembolietjes, leucocytenhaardjes en lymphocytaire infiltraatjes worden niet aangetroffen.

Niet geheel normaal zijn de glomeruli. Deze zijn groot en hebben wijde lussen, welke meestal wel bloed bevatten. Geheel bloedledige wijd open capillairen ziet men niet.

Wij vinden hier slechts een lichte aanduiding van kernpolymorphie, die wij bij konijn 9 zagen. Een groot aantal van de endotheelkerntjes hebben het aspect van de „typische" endotheelkern in een normalen glomerulus behouden.

Om de meeste endotheelkernen ziet men het plasmazoompje wat duidelijker, dan men in normale nieren gewend is. Breedere plasmazoomen vindt men om de endotheelkernen zelden. Veranderingen aan de glomerulusepitheliën zien wij niet.

Men krijgt niet den indruk van een beduidende kernvermeerdering. Ook zagen wij geen kernfiguren, die op amitotische deeling zouden

wijzen. Uit de telling blijkt, dat er inderdaad geen of slechts geringe kernvermeerdering is (zie tabel t/o blz. 176).

De leucocyten zijn in de vaatkluwens niet talrijk; wel treft men hier en daar een glomerulus aan, die een vijftal leucocyten bevat. Deze liggen meestal dicht bij elkaar, dikwijls 2 in één capillair. In volgens GRAM gekleurde praeparaten worden geen coccen gevonden.

Aan de vasa afferentia en efferentia en aan de intertubulaire capillairen worden geen afwijkingen gevonden.

Wij hebben hier dus enkele van dezelfde veranderingen als bij de vorige konijnen waargenomen zijn, doch in zulk een lichten graad, dat ik zelfs niet de diagnose van een lichte glomerulonephritis zou durven stellen.

Konijn 8 (hierbij afb. 13)

In vele opzichten gelijkt het beeld op dat van konijn 9. Ook hier vinden wij bloed in de tubuli, zelfs nog meer dan bij konijn 9. Met eenig zoeken, vinden wij ook glomeruluskapsels, waarin zich bloed bevindt. Aan de tubuli zijn in de gewone haemateine-eosine praeparaten geen afwijkingen te zien. In de SOEDAN praeparaten zien wij geen vervetting van tubuli en glomeruli. De GRAM-WEIGERT praeparaten vertoonen slechts een geringe „hyalintropfige" degeneratie. De tubuli zijn op enkele uitzonderingen na niet verwijd, bevatten geen cylinders. Coccenembolietjes in de kleinere arteriën worden bij het doorkijken van een aantal praeparaten spoedig gevonden. Zij zijn omgeven door een leucocytenmassa, die zich niet ver in het tusschenliggende weefsel uitbreidt. Ook komt men haardjes tegen, waar de ruimten tusschen de tubuli door lymphocyten geinfiltreerd zijn. Deze haardjes van interstitieele lymphocytaire nephritis zijn echter gering in aantal.

Daar van konijn 8 de coupes van in ORTH gefixeerd materiaal mislukt waren, zijn, nadat de nieren een jaar in formaline bewaard waren, stukjes in ORTH nagefixeerd, 24 uur bij 37°. De dunne 2 μ coupes hiervan lijken veel op de gewone ORTH-coupes, alleen zijn de eosinophiele korrels van de leucocyten niet duidelijk. Daarom is de leucocytentelling gedaan in 2 μ coupes, die volgens MAY GRÜNWALD-GIEMSA gekleurd waren. Hierin zijn de leucocyten duidelijk te herkennen.

Het glomerulusbeeld is nagenoeg een copie van dat van konijn 9. De vaatkluwens zijn groot en bevatten weinig bloed. De vergrooting komt ook in de SOEDAN coupes duidelijk uit. Capillairen, die geheel met bloed gevuld zijn, ziet men niet veel. De capillairen zijn wel verwijd, doch minder sterk dan bij konijn 9. Men krijgt hier ook niet den indruk, dat alle vaten wijd open liggen. De polymorphie van de kernen is ook wat minder. Om de meeste kernen treffen wij ook hier duidelijke plasmazoompjes aan, en ook worden veel capillairlumina door een of meerdere cellen geheel gevuld (zie afb. 13). De meeste vasa afferentia zijn bloedleeg, de endotheelcellen zijn gezwollen.

In tegenstelling met konijn 9, vindt men de lumina niet gevuld door een ijle, kruimelige eiwitneerslag, maar dikwijls geheel ingenomen door een vrij egaal grijze massa; wij zien geen vaten, die voor het grootste gedeelte

leeg zijn. Het herkennen van de plasmazoomen om de kernen is daarom in vele gevallen niet goed mogelijk.

Wij krijgen den indruk van een diffuse vermeerdering van het aantal endotheliën; dikwijls wordt een capillair opgevuld door 2—3 gezwollen cellen. Daar de verwijding en ontplooiing van de lussen niet zoo sterk is, treffen wij meer kleine ronde capillairdoorsneden aan en hebben dus minder kans om 5 of meer kernen in een lumen te vinden.

Beelden, die op het voorkomen van amitotische kerndeeling zouden wijzen, zagen wij een enkele maal. Het is meer de vergelijking met hetgeen wij bij konijn 9, 5 en 4 zien, wat ons aan kerndeelingen doet denken, want overtuigend waren deze amitosen bij konijn 8 niet (zie blz. 149).

Ook onder de glomerulusepitheelcellen treft men er aan met gezwollen kernen van onregelmatigen vorm. Men krijgt den indruk, dat het plasma van de meeste gezwollen is. Bij de telling bleek het gemiddelde aantal kernen per glomerulusdoorsnede bijna 1½ maal zoo groot als normaal. De leucocyten zijn weinig of niet vermeerderd, tenminste niet in vergelijking met de nieren van konijnen, die aan een infectieziekte gestorven zijn, die niet door nephritis gecompliceerd werd (zie tabel t/o blz. 176).

De afwijkingen zijn weer typisch diffuus. Men slaagt er niet in om ter demonstratie een glomerulus af te beelden, welke de afwijkingen in bijzonder sterke mate vertoont.

Met de GRAM-kleuring vindt men in de meeste glomeruli enkele diplococcen, soms ook een ketentje en een enkele maal een grooteren hoop coccen. Er worden er evenwel minder gevonden dan bij konijn 9. Hier ziet men vrij veel glomeruli, waarin geen coccen te vinden zijn. Ook in de bloedvaten buiten de vaatkluwens vindt men weinig coccen. In de GIEMSA praeparaten, die zoowel de coccen als het weefsel duidelijk kleuren, zien wij, dat elke reactie op de coccen ontbreekt. De ontstekingsverschijnselen zijn niet beperkt tot die plaatsen, waar coccen liggen, en zijn daar ook niet sterker dan elders.

De intertubulaire capillairen vertoonen dezelfde veranderingen, als wij bij konijn 9 beschreven, misschien nog in wat sterker graad, maar ook hier zijn deze veranderingen onbeteekenend in vergelijking met die in de glomeruli.

Evenals bij konijnen 9, 2, 3, 4 en 5 stelden wij hier de diagnose op acute diffuse glomerulo-nephritis.

Konijn 15 (hierbij afb. 14).

Hetgeen wij hier vinden, komt in vele opzichten overeen met wat bij konijn 4 en konijn 6 beschreven werd. De tubuli vertoonen geringe afwijkingen. Geen vervetting, lichte „hyalintropfige" degeneratie van een deel van de tubuli contorti I, cylindervorming, lichte verwijding van de HENLE-sche lissen en tubuli contorti II. Verder zijn er enkele kleine lymphocytaire infiltraatjes. De tubuli bevatten geen bloed.

Reeds in de vriescoupes valt het op, dat de glomeruli groot zijn en weinig bloed bevatten. De kernen zijn onregelmatiger van vorm en gedeeltelijk grooter en losser van structuur, dan normaal.

In 2 μ paraffinecoupes komt dit veel duidelijker uit. Wij zien de capillairen wijd open liggen, gevuld door een wolkige licht grijze (haemateine-eosinekleuring) massa. Slechts de helft van de capillairen bevatten eenige bloedlichaampjes. Sterk uitgesproken is de kernpolymorphie. Minder dan de helft van de intracapillaire kernen hebben het typische aspect van endotheelkernen. De meeste zijn blazig, langgerekt van vorm.

Om bijna alle intracapillaire kernen is een duidelijke plasmazoom te herkennen, die om de grootere kernen dikwijls heel breed is.

Men ziet dan ook vaak capillairen, die door een of meer cellen geheel worden opgevuld. Of de kernen ook vermeerderd zijn, is niet zeker uit te maken. Van de reeds beschreven ingesnoerde kernen, welke op amitotische deeling zouden duiden (zie blz. 149) zien wij er slechts enkele.

De zwelling van kernen en plasma van de glomerulusepitheliën is minder sterk als van de endotheelcellen.

Volgens de tellingen is de kernvermeerdering gering. De leucocyten in de glomeruli zijn te talrijk (zie tabel). De verandering is weer typisch over alle lussen van alle glomeruli verspreid; een normale met bloed gevulde lus vindt men nauwelijks. Ook aan de vasa afferentia en efferentia vindt men veranderingen. Zij liggen voor het grootste deel wijd open en bevatten geen bloed; de endotheliën zijn gezwollen.

Aan de intertubulaire capillairen vindt men eveneens ontstekingsverschijnselen; niet alleen, dat de leucocyten te talrijk zijn, ook ziet men dat de endotheelkernen hier en daar duidelijk gezwollen zijn en omgeven door breede plasmazoomen. Wij krijgen den indruk, dat 't aantal endotheelkernen op sommige plaatsen ook grooter is dan normaal. In hoeverre ook het wijd open liggen van de capillairen, zonder dat zij met bloed gevuld zijn, een pathologisch verschijnsel is, durf ik niet te beoordeelen, daar ik den indruk kreeg, dat de wijdte van de intertubulaire capillairen door schrompelingsprocessen sterk wordt beïnvloed. De verandering van de intertubulaire capillairen is hier nog iets duidelijker dan bij konijn 8 en 9.

In Gram praeparaten worden geen micro-organismen gevonden.

De afwijkingen zijn hier van dien aard, dat de diagnose glomerulonephritis gerechtvaardigd is.

Hond 9

De normale structuur van het nierweefsel wordt geheel verstoord door groote massa's cellen, die zich overal tusschen tubuli en glomeruli bevinden. Op sommige plaatsen is de ophooping van cellen zoo sterk, dat men slechts hier en daar een tubulus of een bloedvat ziet. De meeste van deze cellen hebben breede plasmazoomen, de kern is blazig en ligt excentrisch. Leucocyten ziet men nagenoeg niet. De bloedvaten, die van de tubuli zijn afgedrongen, bevinden zich tusschen de celmassa's, zij liggen wijd open en zijn voor het meerendeel volgepropt met bloedlichaampjes. In enkele treft men, behalve het bloed, ook veel van dezelfde eenkernige cellen, die men buiten de vaten vindt. Of de endotheelcellen ook vermeerderd en gezwollen zijn, kon ik niet zeker uitmaken; sterk is dit zeker niet. Beelden, zooals wij bij enkele konijnen aantroffen, waarbij de interstitiëele capillairen op enkele plaatsen wijd open lagen, bloedleeg waren en endotheelkernen met breede

plasmazoomen hadden, treffen wij hier niet aan. Wij vinden geen bloed, dat door den vaatwand is uitgetreden. De interstitiëele celophoopingen zijn niet diffuus verbreid, doch op de eene plaats veel sterker dan op de andere. Men treft ook gedeelten aan, die nagenoeg normaal zijn. Er is geen voorkeur voor het merg of het schorsgebied.

De tubuli zijn, behalve een lichte vervetting (SOEDAN-coupes) normaal. De glomeruli vormen een eigenaardig contrast met het celrijke interstitiëele weefsel. De vaatkluwens zijn klein en bloedarm, het meerendeel van de capillairen is dicht; die lussen, welke wijd open liggen, bevatten ook veel bloed. Wij vinden niet of nauwlijks plasmarandjes om de intracapillair gelegen kernen. Het eenige verschil met het normale is, dat de endotheelkernen niet zoo fraai rond zijn als wij bij normale honden zien. Zij hebben wat onregelmatigen vorm, doch zijn niet vergroot, bestaan uit een compacte chromatinemassa, en hebben alle vrijwel hetzelfde aspect; van kernpolymorphie is geen sprake.

De glomerulus-epitheliën zijn niet veranderd.

Jammer genoeg was ik in dien tijd er nog niet in geslaagd om de leucocyten door de oxydase-reactie electief te kleuren. Zoover dit in haemateine-eosine-coupes te beoordeelen is, bevatten de glomeruli bijna geen leucocyten.

De tubuli zijn weinig veranderd, vertoonen geen vettige of „hyalintropfige" degeneratie. Zij bevatten geen bloed.

Slechts na nauwkeurig zoeken vinden wij hier en daar enkele cellen, die cobaltblauwdeeltjes bevatten. Reden om aan te nemen, dat de injectie van het poedervormige cobaltglas een rol in het ontstaan van de nierverandering zou spelen, afgezien van de verzwakking van den weerstand van het proefdier tegen de infectie, is niet aan te nemen.

De nierafwijking, die wij bij hond 3 en hond 4 (zie blz. 117) vonden, kwam in alle opzichten met het bovenbeschrevene overeen. Alleen waren de veranderingen van geringeren graad.

Wij hebben dus een haardvormige interstitiëele lymphocytaire nephritis. In tegenstelling met de beschreven veranderingen bij verschillende konijnen, ziet men hier de verschijnselen van productieve ontsteking zich beperken tot het intertubulaire weefsel, de glomeruluscapillairen zijn niet veranderd.

Hond 2 (hierbij afb. 20)

Het beeld, dat wij hier aantreffen, gelijkt in vele opzichten op dat van hond 9. Ook hier zijn glomeruli en tubuli uiteengedrongen door een celmassa. Hier bestaat echter deze massa niet voor het grootste deel uit eenkernige cellen met blazige excentrische kern, en breeden plasmazoom, doch men vindt er ook veel kleine lymphocyten met donkere kern en verder veel leucocyten in (oxydase-reactie). Op vele plaatsen vindt men groote bloeduitstortingen in de interstitiën.

De bloedvaten zijn overvuld met bloed, doch bevatten behalve de roode bloedlichaampjes ook veel leucocyten (oxydase-reactie) en eenkernige cellen. Men ziet talrijke capillairen, die geheel door cellen opgevuld zijn en geen of slechts

enkele erythrocyten bevatten. Ook krijgt men den indruk, dat de endotheliën gezwollen zijn, en talrijker dan normaal. Zeer sterk is de capillairaandoening in de glomeruli. Deze zijn opvallend bloedarm. De lussen liggen wijd open, de lumina zijn vrijwel geheel gevuld met groote eenkernige cellen met blazige kern van onregelmatigen vorm. Deze cellen zijn meestal in de coupes geheel losliggend van den wand te zien. De gewone massieve kleine endotheelkerntjes treft men bijna niet aan. Wij vonden geen kernbeelden, die met eenige zekerheid als amitotische kerndeelingen beschouwd kunnen worden. De zwelling van kern en plasma van de glomerulusepitheliën is gering vergeleken bij de sterke verandering van de intracapillaire elementen.

In de $\pm$ 15 μ dikke, volgens de oxydase-reactie gekleurde, vriescoupes blijken de glomeruli zeer rijk aan leucocyten te zijn; het is bij verschillende glomeruli erg wisselend; men ziet er van 10 tot 100 per vaatkluwen.

De capillairaandoening is diffuus over alle glomeruli verbreid. Een normaal met bloed gevulde capillairlus treft men bijna niet aan.

De vasa afferentia en efferentia vertoonen dezelfde afwijkingen als de vaatkluwens. Zij liggen wijd open, het lumen wordt bijna geheel ingenomen door gezwollen cellen.

Soms ziet men in een capillairlumen meerdere cellen, die samen verbonden zijn en welk celgroepje slechts op één plaats met den wand samenhangt. In de 4 μ dikke coupes ziet men, dat de meeste cellen nog op een punt met den wand verbonden zijn.

Aan de tubuli worden behalve een lichte vettige degeneratie geen afwijkingen gevonden. Er is slechts geringe cylindervorming (fibrinekleuring). Vele buisjes bevatten bloed.

In de volgens GRAM gekleurde coupes worden geen coccen gezien.

Bij dezen hond bestaat naast de interstitieele een vrij zware acute diffuse glomerulo-nephritis.

Bij de bestudeering van de nieren der gestorven proefdieren vonden wij dus in een deel van de gevallen, vooral aan de glomeruli, groote afwijkingen van het normale. Ook werden deze gevonden in de nieren van een hond, die na herhaalde streptococceninjecties stierf. Deze veranderingen, die vooral bij de bestudeering van zeer dunne coupes zeer goed zijn waar te nemen, kunnen moeilijk anders dan als acute diffuse glomerulo-nephritis geduid worden.

Een uitvoerige beschrijving van de ontstoken glomeruli met de bespreking van de moeilijkheden, die de duiding der microscopische beelden ons gaven, vindt men bij het sectieverslag van konijn 9. Eenige punten vragen nog nadere aandacht.

Bij geen van de konijnen vonden wij veranderingen van de epitheliën van de BOWMANsche kapsel. Zwelling van kern en plasma van de glomerulus- (dek-) epitheliën was in alle gevallen aanwezig, waar ook intracapillaire veranderingen waren. De intracapillaire veranderingen waren echter altijd domineerend.

Bevreemdend is het, dat wij geen mitotische deelingen zagen, terwijl er zooveel verschijnselen waren, die op proliferatie wezen. Het schijnt echter, dat deze ook bij de glomerulo-nephritis van den mensch als regel ontbreken. (zie blz. 7). Wij vonden wel kernbeelden, welke op amitotische deeling wijzen, doch ook deze waren niet talrijk.

Het voorkomen van lichte veranderingen van de intertubulaire capillairen kon bij de meeste konijnen met glomerulitis worden aangetoond. Deze waren in wezen gelijk aan die in de glomerulus-capillairen, doch zij waren altijd in zoo lichten graad aanwezig, dat men ze alleen door nauwkeurige vergelijking met normale nieren kon ontdekken.

Door KOCH is er kort geleden op gewezen, dat ook bij de menschelijke glomerulo-nephritis aan de intertubulaire capillairen lichte ontstekingsverschijnselen voorkomen. (zie blz. 6).

Dat wij deze afwijkingen bij onze konijnen vonden, is dus geen argument tegen, doch eer voor de diagnose glomerulo-nephritis.

Van de afwijkingen, die bij glomerulitis in de vaatkluwens optreden was de „Blähung" bij onze konijnen meestal het sterkst uitgesproken. Door nagenoeg alle onderzoekers vindt men de „Blähung" als een belangrijk en reeds in de eerste stadiën optredend symptoom genoemd. Een duidelijke definitie van „Blähung" vond ik alleen bij MUNK (zie blz. 4), die er onder verstaat een absoluut ledig zijn van wijd open liggende lussen of lusgedeelten en meent, dat het ontstaat door „Entquellung" van de gezwollen plasmamassa's van de intracapillaire cellen, tijdens de bewerking, die het weefsel bij het insluiten in paraffine ondergaat. Wij kregen den indruk, dat andere onderzoekers onder „Blähung" verstaan het wijd open liggen van de lussen, die geen bloed bevatten, echter zonder dat ze geheel ledig behoeven te zijn.

Bij onze konijnen zagen wij zoowel lussen, die met een (eiwit)-massa gevuld waren, als lussen, die voor een gedeelte absoluut leeg waren. Dikwijls wisselde het beeld met de fixatiemethode. Wij zien b.v. bij konijn 9 in het volgens ORTH gefixeerde nierweefsel gedeeltelijk ledige lussen; in de coupes van nierstukjes, die volgens KAISERLING waren gefixeerd, waren zij met een eiwitmassa gevuld. De verklaring van MUNK kunnen wij voor onze gevallen niet accepteeren. De bloedledige lussen waren lang niet altijd volgewoekerd met endotheelkernen of gevuld met het daarbij behoorend plasma. Dikwijls ziet men zelfs groote capillairgedeelten met kruimelige

massa gevuld, waarin zich niet meer en niet grootere endotheelcellen bevinden, dan in normale glomeruli (bijv. bij konijn 4). (Wij moeten dus wel aannemen, dat de bloedstroom geheel is uitgeschakeld, al is het niet goed te begrijpen waardoor.) Het meest voor de hand liggend is om aan te nemen, dat de massa, die de capillairen vult, bloedplasma is. Dat deze capillair-inhoud compacter is en zich donkerder kleurt, dan het bloedplasma in de groote vaten, is niet noodzakelijk hiermee in strijd.

D. Quantitatieve bepaling van de glomerulusveranderingen.

In het derde deel van dit hoofdstuk kwamen wij, na de beschrijving van het microscopische beeld van de nieren van een aantal proefdieren, tot het besluit, dat 7 konijnen en 1 hond stierven met een acute glomerulo-nephritis. Wij betoogden daarbij, dat alle kenmerken van de diffuse glomerulitis aanwezig waren, doch het objectieve bewijs hiervan leverden wij maar ten deele.

Het bloedledig zijn van wijd open lussen werd door de photo's gedemonstreerd, evenals de kernpolymorphie, het grooter en blaziger worden van de kernen, en het ontstaan van plasmazoomen hieromheen, waardoor de capillairlumina soms geheel met cellen gevuld waren.

In het laatste deel van dit hoofdstuk zullen wij trachten nu ook de vergrooting van de glomeruli, het wijder en langer worden van de lussen, de toeneming van het aantal lussen, dat geen bloed bevat, en de vermeerdering van het kern- en leucocytenaantal objectief vast te stellen.

1°. Vergrooting van de Malpighische lichaampjes.

De meest gewenschte wijze van bepaling, — die in vriescoupes, welke niet met schrompeling verwekkende chemicaliën in aanraking kwamen, — was voor mij niet mogelijk. Heel geschikt hiervoor zijn de gebruikelijke Soedan-coupes, die in glycerine worden ingesloten (zie blz. 184). Van de organen van kleine dieren zijn echter moeilijk goed samenhangende vriescoupes te krijgen; bovendien vallen een groot aantal glomeruli uit.

Daar bij het vervaardigen van Soedan-praeparaten niet gedacht was aan de mogelijkheid, dat zij voor vergelijkende metingen gebruikt zouden moeten worden, zijn deze coupes niet met voldoende zorg gemaakt en daarom voor dit doel onbruikbaar. Overmaken was niet in alle gevallen mogelijk, omdat ik van enkele

konijnen al het nierweefsel verbruikt had om goede paraffinecoupes te krijgen. Ik heb daarom metingen verricht in paraffinecoupes van in ORTH of in formaline gefixeerd materiaal, welke steeds op dezelfde wijze (zie blz. 183) gemaakt zijn.

Te dien einde werden van alle glomeruli in een vierkant, dat zich van schorsperipherie tot merg uitbreidt, gemeten de grootste diameter en de grootste afmeting loodrecht op den grootsten diameter. In een dergelijk vierkant bevinden zich altijd evenveel van de grootere centraal gelegen vaatkluwens, als van de kleinere aan de peripherie. Van een cirkel is het oppervlak πR^2. Voor het gemak berekenden wij de oppervlakte van een glomerulus, die langwerpig van vorm is, als $\frac{1}{2}$ grootste diameter $\times$ $\frac{1}{2}$ diameter hier loodrecht op $\times$ π.

Van al deze producten wordt het gemiddelde genomen en dit vergeleken met het gemiddelde, dat men met dezelfde methode bij een aantal normale konijnen vindt.

Daar de vorm van de glomerulusdoorsnede meestal niet veel van een cirkel afwijkt, is de fout klein. Bovendien wordt bij de bepaling bij de contrôlekonijnen dezelfde fout gemaakt.

In de gevallen, waar ik over goede SOEDAN-coupes beschikte, heb ik de maten van de 10 grootste glomeruli, uit een paraffinecoupe, vergeleken met de maten van de 10 grootste glomeruli in een vriescoupe van dezelfde oppervlakte, hierbij vond ik de gemiddelde grootste diameter in de paraffinecoupes ongeveer 15% kleiner, dan in de SOEDAN-coupes. De konijnen, waarbij ik in de paraffinecoupes een vergrooting had gevonden, bleken deze ook in de niet geschrompelde vriescoupes te vertoonen.

2°. Breeder en langer worden van de lussen.

Ten einde dit objectief aan te geven hebben wij van alle gemeten glomeruli de breedte van de grootste lus en de gemiddelde luswijdte bepaald. Dit laatste schattenderwijs, door een aantal capillairdoorsneden te meten en hiervan het gemiddelde te bepalen.

Om voor het langer worden der lussen een objectieve maat te geven, werd bepaald de langste rechte lijn, die binnen de capillairen van een glomerulus te trekken is, zonder een capillairwand te snijden.

Het voorkomen van wijd open bloedledige lussen wordt door de meeste pathologen als een belangrijk kenmerk van de glomerulitis beschouwd. Wij bepaalden deze afwijking quantitatief door van iederen glomerulus het aantal lussen te tellen, die een lumen hadden

met een doorsnede grooter dan 7½ μ en die geen bloedlichaampjes bevatten. Wij vergeleken de 2 μ coupes altijd met coupes van 4 en 7 μ om uit te sluiten, dat de bloedledigheid door het uitvallen van bloed veroorzaakt werd. Als regel is dit uitvallen van bloed reeds direct uit te sluiten, wanneer de vaatlumina, die geen bloed bevatten, geheel gevuld zijn met een kruimelige (eiwit)massa (zie blz. 165). In de gevallen, waar wij capillairlumina aantroffen welke gedeeltelijk leeg waren, hebben wij de coupes alleen dan voor tellingen gebruikt, als het door vergelijking met dikkere coupes bleek, dat dit niet op het uitvallen van den capillairinhoud berustte. Wij konden van alle konijnen niercoupes van 2 μ verkrijgen, die aan dezen eisch voldeden.

3°. De vermeerdering van het aantal kernen stelden wij vast door van de gemeten glomerulusdoorsneden ook het aantal kernen te tellen en hiervan het gemiddelde te berekenen.

Door vergelijking van de proefdieren met normale contrôle-konijnen, trachtten wij de kernvermeerdering quantitatief te bepalen. Deze methode is niet geheel zonder fouten. Wij vergelijken het gemiddelde kernaantal per glomerulusdoorsnede, doch niet het gemiddelde kernaantal per glomerulus. Als het aantal kernen per glomerulusdoorsnede 2 $\times$ zoo groot wordt neemt het aantal kernen per glomerulus meer toe; het wordt $(\sqrt{2})^3$ = ongeveer 2,8 $\times$ zoo groot. Hiermede moeten wij bij de conclusies rekening houden.

Ernstiger is het volgende bezwaar. In den regel gaat kernvermeerdering gepaard met vergrooting van de glomerulus. Hierdoor komen de kernen verder uit elkaar te liggen. Gesteld, dat in een nier de glomeruli alleen grooter werden en het aantal en de grootte der kernen hierbij niet verandert, dan zouden wij per glomerulusdoorsnede minder kernen vinden, dan vóór de vergrooting, omdat door verder uiteenliggen van de kernen er nu buiten de coupe vallen, die er vroeger in vielen. Wanneer de diameter van de glomeruli 2 $\times$ grooter wordt, vinden wij per glomerulusdoorsnede gemiddeld de helft van het aantal kernen; tenminste als kerngrootte en de dikte van de coupes gelijk blijven.

Hiertegenover staat, dat bij kernvermeerdering ook bijna steeds een vergrooting van een deel dezer kernen valt waar te nemen, waardoor een kern in meer coupes valt en zoodoende een vermeerdering van aantal kernen doet vaststellen, die er in werkelijkheid niet is. Speciaal wanneer de tellingen in dunne coupes verricht

worden (wij gebruikten steeds 2 μ dikke coupes) zal deze factor van invloed zijn.

Als regel zullen de twee fouten elkaar eenigszins opheffen.

Dat een vergrooting of verkleining van de kernen inderdaad invloed heeft op de uitkomsten, blijkt duidelijk uit de vergelijking van de coupes van gekookt materiaal met die van nierstukjes van hetzelfde dier, welke op gewone wijze gefixeerd zijn. Door het koken worden de kernen duidelijk kleiner, de glomerulusafmetingen veranderen maar weinig. Bij konijn XVIII en 5 vinden wij in gekookt en op andere wijze gefixeerd materiaal ongeveer dezelfde waarden voor de gemiddelde glomerulusgrootte. Het gemiddelde aantal kernen is echter in de gekookte coupes beduidend lager. Voor konijn XVIII is het van 34 op 30, voor konijn 5 van 51,5 op 43,4 gekomen (zie tabel t/o blz. 176).

Ik heb er altijd voor gezorgd, dat de coupes waarvan ik de glomeruli telde inderdaad 2 μ dik waren.

Wanneer men een aantal coupes uit een serie opplakt en kleurt, blijken deze nooit allen precies even dik te zijn. Voor de tellingen heb ik uit de reeks er altijd een genomen, die de gemiddelde dikte had. Om vergissingen zooveel mogelijk uit te sluiten, heb ik de coupes zelf gesneden. Op deze wijze voorkwam ik, dat ik coupes kreeg zooveel dikker of dunner, dan 2 μ, dat het invloed zou hebben op den uitslag der telling (zie ook blz. 178).

Door LÖHLEIN werd als kenmerk van de acute glomerulonephritis opgegeven, dat de vermeerdering van het aantal kernen voornamelijk berust op een toename van de intracapillair gelegen kernen. Nu is het zelfs in fraaie 2 μ dikke coupes niet altijd mogelijk om endo- en epitheliën te onderscheiden (zie blz. 143). Dit gelukt wel in gekookte coupes. Slechts van één van de proefdieren, die met een glomerulitis stierven, had ik toevallig nierstukjes door koken gefixeerd. Hier kon ik inderdaad door vergelijking met gekookte coupes van een normale nier aantoonen, dat de vermeerdering bijna uitsluitend de intracapillaire elementen betreft (zie tabel t/o blz. 176).

4°. De leucocytenvermeerdering was bij konijnen gemakkelijk vast te stellen, daar de eosinophiele korrels van deze bloedcellen in met eosine gekleurde praeparaten zeer goed te herkennen zijn. Ik telde ieder groepje eosinophiele korrels voor een leucocyt, ook wanneer van de kernen niets of een gering brokje te zien was.

Wanneer wij in 2 overigens geheel gelijke glomerulusdoorsneden.

in de één 10 leucocyten (dat wil zeggen 10 hoopjes eosinophiele korrels) meer tellen dan in de andere, dan zal deze leucocytenrijke glomerulus geen 10, doch bijvoorbeeld slechts 7 leucocyten*kernen* meer hebben als de andere. Dit blijkt ook uit de vergelijking van de leucocytenwaarden in de gekookte coupes van konijn 5, waarin de leucocyten aan de kernkleur herkend werden, met de waarden in de coupes van gewoon gefixeerd nierweefsel van konijn 5, waar wij ieder hoopje eosinophiele korrels als leucocyt telden (zie tabel). In de met haemateine-eosine gekleurde gekookte coupes van konijn XVIII onderscheiden de leucocyten zich niet zooals bij konijn 5 door een meer paarse kleur van de andere glomeruluskernen en konden wij de leucocytenkernen dus in de gekookte coupes niet telllen.

Voor het berekenen van de gemiddelden hebben wij bij ieder konijn van 40 vaatkluwens de verschillende maten bepaald en kernen en leucocyten geteld. Hierbij zorgden wij er voor steeds de glomeruli uit vierkante schorsstrooken te tellen, die de geheele schorsbreedte besloegen en dus evenveel periphere (kleinere) als centrale (grootere) glomeruli bevatten. Glomerulusdoorsneden, die zoo klein waren dat zij minder dan 6 kernen bevatten, zijn niet meegeteld.

Een gemiddelde uit 40 is echter geen voldoende betrouwbare maatstaf voor het beoordeelen van geringe veranderingen. Wanneer wij toevallig schorsgebieden onderzoeken, waarin zich veel kleine glomerulusdoorsneden bevinden, zal het gemiddelde sterk gedrukt worden; ook het omgekeerde kan plaats vinden. Om dit bezwaar te ontgaan, heb ik voor ieder konijn de resultaten van de tellingen van kernen en leucocyten in graphische voorstelling gebracht, zoodanig, dat duidelijk wordt aangegeven, hoeveel van de 40 glomerulusdoorsneden 5 tot 15 kernen hebben, hoeveel 15 tot 25 enz. Voor het aangeven van de uitkomsten der leucocytentelling heb ik een zelfden weg gevolgd (zie graphieken t/o blz. 176). Op deze wijze krijgt men een goeden indruk van een eventueele vermeerdering van kernen of leucocyten en valt het duidelijk in het oog als er toevallig veel zeer kleine of zeer groote glomeruli meegeteld zijn.

Ik paste de boven beschreven werkwijze alleen bij konijnen toe. Bij honden, waar 't schorsgebied veel breeder is, zou men veel meer glomeruli moeten tellen. Ook maakt 't voorkomen van de verschillende rassen van honden vergelijkingen bijna onmogelijk

De resultaten, door mij verkregen, vindt men in de tabel en in de graphische voorstellingen t/o blz. 176.

Ik vergeleek 2 groepen van konijnen.

1°. De konijnen 2, 3, 4, 5, 8 en 9 van proef I tot IV en konijn 15 van proef VI, waar ik in de glomeruli een duidelijke zwelling en polymorphie van de kernen, plasmamassa's om de intracapillair gelegen kernen en wijd open lussen had gevonden.

Ook van konijn 6 en 7, van welke vooral konijn 7 deze veranderingen slechts in lichten graad vertoonde, vindt men maten en getallen in de tabel vermeld.

2°. 7 konijnen, waarbij ik met nauwkeurig onderzoek van 2 μ dikke niercoupes geen ontstekingsverschijnselen in de glomeruli had kunnen vinden.

Tijdens het onderzoek viel mij op, dat kleine konijnen als regel kleinere glomeruli met minder kernen hebben. Daarom nam ik met uitzondering van konijn IX alleen zware konijnen om ter vergelijking te dienen met de dieren, die verschijnselen van glomerulitis vertoonden (Zie noot op blz 139).

Van de contrôledieren waren konijn XIX en XVIII beide geheel gezonde dieren, die door ophanging gedood werden. Konijn VIII stierf aan een etterige peritonitis met sepsis; uit het bloed en uit de pus werd een GRAM-negatieve staaf gekweekt; in de niercoupes ziet men veel kleine bacteriëhoopjes, echter zonder reactie van het omgevende weefsel. Konijn IX stierf met een broncho-pneumonie. Uit het bloed konden geen micro-organismen gekweekt worden. Verder dienden als contrôle de konijnen 10 en 11 van proef V. Deze beide konijnen stierven met bacteriaemie 1 en 2 dagen na een eerste injectie met roodvonkstreptococcen.

Ook konijn 1, die waarschijnlijk stierf door een anaphylactische shock, na de 5de injectie met een emulsie van gedoode roodvonkstreptococcen (zie blz. 103) heb ik als contrôle gebruikt. Dit deed ik vooral, omdat dit een konijn was van denzelfden worp als konijn 2.

Bij al deze konijnen waren de glomeruluskernen normaal, de endotheelkernen niet door plasmarandjes omgeven, de bloedledige lussen bijna of geheel dicht.

Met opzet zocht ik ook konijnen uit, die aan een infectieziekte stierven, omdat ook bij de meeste proefdieren, waar bij de sectie verschijnselen van glomerulo-nephritis gevonden werden, micro-organismen uit het bloed gekweekt konden worden.

Wanneer wij de resultaten van de tellingen en metingen bij normale konijnen nagaan, dan blijkt het, dat de uitkomsten voor de verschillende dieren niet onbelangrijk verschillen. Niet alleen dat kleine konijnen dikwijls lagere waarden opleveren, doch ook een groot konijn kan wel eens een laag kerngemiddelde hebben (konijn XIX). Wij dachten eerst, dat wij misschien in te dunne of buitengewoon weinig geschrompelde coupes onderzocht hadden, maar tellingen in nieuw vervaardigde coupes van nierstukjes, die in formaline en in de vloeistof van MÜLLER gefixeerd waren, gaven vrijwel dezelfde uitkomsten als wij verkregen hadden met het volgens ORTH gefixeerde materiaal.

Bij de 7 konijnen met normale glomeruli vond ik aldus een gemiddelde glomerulusoppervlakte van 3440 tot 5311 μ^2 een gemiddeld kernaantal van 27,6 tot 36,2, terwijl voor de leucocyten gemiddelde waarden tusschen 0,4 en 1,6 per glomerulus gevonden werden. Konijn 1 had slechts 4 leucocyten in 40 glomeruli; dit hangt misschien samen met de anaphylactische shock. Bij de 3 konijnen, die met een bacteriaemie stierven, was het aantal leucocyten 2 à 3 maal zoo hoog, als van de dieren, die door ophanging gedood waren.

Reeds bij een klein aantal konijnen blijken dus de onderlinge verschillen heel groot te zijn. Gesteld dat bij konijn XIX met een gemiddeld kern- en leucocyten aantal van resp. 27,6 en 0,75 (zie tabel) een kernvermeerdering van 33% was opgetreden en een verdubbeling van het aantal leucocyten, dan vond men nog slechts gemiddeld 36 kernen en 1,5 leucocyten per glomerulus. Dit zijn waarden die ook bij geheel normale konijnen gevonden worden. De maten en getallen voor de glomeruli, waarin wij ontstekingsverschijnselen vonden, waren echter veel hooger.

Het duidelijkst was de kern- en plasma-zwelling en de „lusbläähung" bij de konijnen 8 en 9. Hoewel deze konijnen klein waren, kleiner dan de meeste contrôledieren, waren de gemiddelde oppervlakten en glomerulusdoorsneden en de gemiddelde kernaantallen ongeveer 1½ maal zoo groot als van de contrôlekonijnen. Het aantal open lussen zonder bloed was vele malen grooter, dan bij normale dieren. Het aantal leucocyten is niet zoo sterk vermeerderd, als wij, gezien de andere ontstekingsverschijnselen, zouden verwachten. Wij moeten hierbij bedenken dat ook bij de acute glomerulo-nephritis van den mensch niet zelden een sterke leucocytenvermeerdering ontbreekt. De leucocytenwaarden, die men vindt, liggen soms zelfs niet boven die, welke men aantreft in de nieren van

personen die aan septische infecties stierven, doch waarbij behalve het groote aantal leucocyten geen verschijnselen van glomerulitis zijn aan te toonen (zie blz. 13).

Bij de konijnen 2, 3, 4, 15 en vooral bij konijn 5 is het leucocytenaantal wel sterk vermeerderd.

Het beste is om met elkaar de dieren van één worp te vergelijken, zooals bijvoorbeeld konijn 1 en 2, waarvan de eerste geen, de tweede wel verschijnselen van glomerulitis had. Men ziet in de tabel het groote verschil in afmeting, kern- en leucocytenaantal. Ook in de graphische voorstelling (de graphische voorstellingen van konijn 1 en 2 komen toevallig onder elkaar) valt het verschil duidelijk op. Hetzelfde hebben wij bij konijn 7, 8 en 9, die van één worp zijn. Bij konijn 7 werd bij het microscopisch onderzoek een maar zeer lichte glomerulusverandering vastgesteld. Bij konijn 8 en vooral bij konijn 9 was er een uitgesproken diffuse glomerulitis. Ook hier manifesteert deze zich duidelijk in de gevonden waarden.

De verschillen in afmeting, in kernrijkdom, in luslengte en breedte, in het voorkomen van bloedledige lussen, tusschen de glomeruli van normale konijnen en die waarin de beschreven ontstekingsverschijnselen voorkwamen, zijn niet groot, maar toch groot genoeg om toeval uit te sluiten.

Het duidelijkst blijkt dit uit de tabel en de graphische voorstellingen, die de gezamenlijke uitkomsten van de 7 normale konijnen en de gezamenlijke uitkomsten van 7 konijnen met duidelijk ontstoken glomeruli weergeven.

Het staat dus vast, dat 7 onzer proefdieren stierven met de volgende veranderingen aan de glomeruli:

1°. Vergrooting van de vaatkluwens.

2°. Vermeerdering van het aantal kernen, waarvan in één geval kon aangetoond worden, dat deze vermeerdering berustte op toeneming van de intracapillaire elementen.

3°. Vermeerdering van het aantal leucocyten, die echter bij 1 slechts gering, bij 2 matig en bij 4 duidelijk uitgesproken was.

4°. Vermeerdering van het aantal wijd open lussen, dat geen bloed bevatte en langer en wijder worden van de lussen.

5°. Zwelling van intra- en extracapillaire kernen, die vaak langgerekte vormen aannemen; de ronde massieve endotheelkernen verliezen hun typisch aspect.

6°. Sterke zwelling van het plasma om de endotheelkernen,

waaromheen gewoonlijk niet of nauwelijks plasma te zien is, zoodat de gezwollen cellen hier en daar de capillairen geheel vullen.

Deze afwijkingen tasten alle glomeruli diffuus aan. Een uitzondering vormt konijn 3, hier wordt de diffuse glomerulo-nephritis door een lichte haardvormige gecompliceerd.

7°. Bij 3 van de 7 konijnen werd in veel tubuli bloed gevonden. Bij 2 vond men slechts in enkele buisjes bloed, bij 2 werd dit in het geheel niet in de buisjes gevonden.

8°. Bij 5 van de 7 konijnen was er „hyalintropfige" degeneratie van de tubuli. Tubulusvervetting werd in geen van de gevallen waargenomen.

Behalve bij de 7 genoemde konijnen nam ik een glomerulitis waar bij een hond, die door de streptococcen-injecties stierf. De diagnose werd gesteld op grond van dezelfde gegevens, die ons de diagnose bij de 7 konijnen deed stellen. De vergrooting van de glomeruli en de kernvermeerdering stelde ik niet door meting vast, doch ik besloot hiertoe uit den indruk dien ik bij nauwkeurig microscopisch onderzoek kreeg.

Onze proefdieren hadden dus een aandoening, die in elk opzicht overeenkomt met de glomerulo-nephritis van den mensch, doch die hier in de meeste gevallen van een lichter graad was dan bij de gevallen van glomerulo-nephritis van den mensch, die pathologisch-anatomisch onderzocht konden worden. Wij treffen echter in de publicaties van Fahr en van Löhlein wel gevallen van glomerulo-nephritis aan waar de afwijkingen niet zwaarder zijn dan die welke wij bij konijn 9 vonden.

Nog eenige tegenwerpingen zijn misschien te maken. Wij vonden in de glomeruli van 3 van de 7 konijnen rijkelijk streptococcen en dit is bij de glomerulo-nephritis van den mensch meestal niet het geval. De algemeen geldende opvatting tegenwoordig is, dat de diffuse glomerulitis van den mensch niet door bacteriën, maar door bacteriegiften veroorzaakt wordt (zie blz. 23) en hier zou men kunnen aannemen dat de coccen de oorzaak van de ontsteking zijn. Dit brengt onze diagnose niet in gevaar, want:

a. Het is ook in onze gevallen waarschijnlijk, dat het de circuleerende giften zijn en niet de coccen zelf, die de ontstekingsverschijnselen veroorzaken, daar de ontsteking niet sterker is in glomeruli, die veel coccen bevatten, dan in die welke er vrij van zijn.

Ook bij de menschelijke glomerulo-nephritis vindt men soms coccen in de glomeruli. Zelf onderzocht ik een geval van subacute endocarditis met sterke diffuse en slechts lichte haardvormige glomerulitis, waarbij in de vaatkluwens coccen gemakkelijk te vinden waren. (sectie N°. 9489).

b. Bij de 4 konijnen, waarbij in de glomeruli geen coccen gevonden werden, waren de afwijkingen geheel hetzelfde als in de 3 gevallen waar wij rijkelijk coccen vonden.

c. Bij konijn 15 werden niet alleen geen coccen in de nier gevonden, maar ook niet uit het bloed gekweekt.

d. Het is wel zeer waarschijnlijk, dat glomerulitis ontstaan kan zonder dat er coccen in de glomeruli komen, doch het is niet aangetoond, dat er bij den mensch nooit een diffuse glomerulitis ontstaat door directen invloed van de coccen in de glomeruli (zie blz. 26).

Een bezwaar, dat moeilijker te weerleggen valt is, dat bij slechts 3 van de 7 konijnen veel bloed in de tubuli gevonden werd. Bij 2 werd het maar in enkele buisjes aangetroffen, terwijl ook 2 konijnen dezelfde verschijnselen van glomerulitis hadden, zonder dat wij bloed in de tubuli konden aantoonen. Volgens Fahr (Henke-Lubarsch blz. 297) kan het voorkomen van bloed in de buisjes zeer gering zijn.

In de kliniek is het bijna altijd de haematurie, die ons op het bestaan van een glomerulo-nephritis opmerkzaam maakt. Er zijn echter gevallen bekend, waarbij zelfs microscopische haematurie ontbrak (zie blz. 16). Misschien moeten wij deze gevallen in deze zeldzame rubriek rangschikken, misschien ook komt lichte glomerulo-nephritis zonder haematurie vaker voor dan men denkt, doch missen wij alleen de mogelijkheid om deze te diagnostiseeren.

LITERATUUR.

1 Aldershoff. Onderzoekingen in vitro over den aard van het antivirus van Besredka. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 73 : 1, 307, 1929.

2 Arntzenius. Bijdrage tot de rangschikking der streptococcen. Acad. proefschrift, Amsterd., 1925.

3 Dake. Beiträge zur Kenntnis der akuten Nephropathien durch Bacterientoxine. Mitt. a. d. Path. Instit. der Kaiserl. Univers.zu Sendai. Bd 2, H. 3 : 435 1926.

4 Duval and Hibbard. Experimental glomerulonephritis induced in rabbits with the endotoxic principle of streptococcus scarlatinae. J. Exp. Med. 44 : 567, 1926.

5 Duval and Hibbard. Scarlatinal nephritis experimentally induced in the dog. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 24 : 876, 1927.

6 Duval and Hibbard. Nature of the toxic moiety of streptococcus scarlatinae. J. Exp. Med. 46 : 379, 1927.

7 Fahr. Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. Handb. der Spec. Path. Anat. u. Histol. Herausgeg. v. Henke u. Lubarsch Bd 6, Teil I, 1925.

8 Koch. Vergleichend klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Morbus Brightii. Die akute diffuse Glomerulonephritis. Krankheitsforschung 5 : 426, 1927.

9 Kuczynski. Nephritisstudien. Erste vorläufige Mitteilung. Über Nierenschädigungen bei experimenteller Streptococcenerkrankung der Maus in ihrer Beziehung zu den Befunden und Problemen der menschlichen Nephritis. Virch. Arch. 227 : 186, 1920.

10 Kolmer. Infection, immunity and biologic therapy. 1923.

11 Lingelsheim. Streptococceninfectionen. Handb. der path. Micro-organismen begründet v. Kolle u. v. Wassermann. Lief. 17, Bd 4, 1927.

12 Marmorek. Geref. door Dopter et Sacquépé Bactériologie 3e ed. p. 294.

13 Mertz. Über die quantitativen Zellverhältnisse der Glomeruli bei Glomerulonephritis. Centr. bl. f. Allg. Path. u. Path. Anat. 29 : 321, 1918.

14 Takayasu. Über die Beziehungen zwischen anatomischen Glomerulusveränderungen und Nierenfunction bei experimentellen Nephritiden. D. Arch. f. Klin. Med. 92 : 127, 1907.

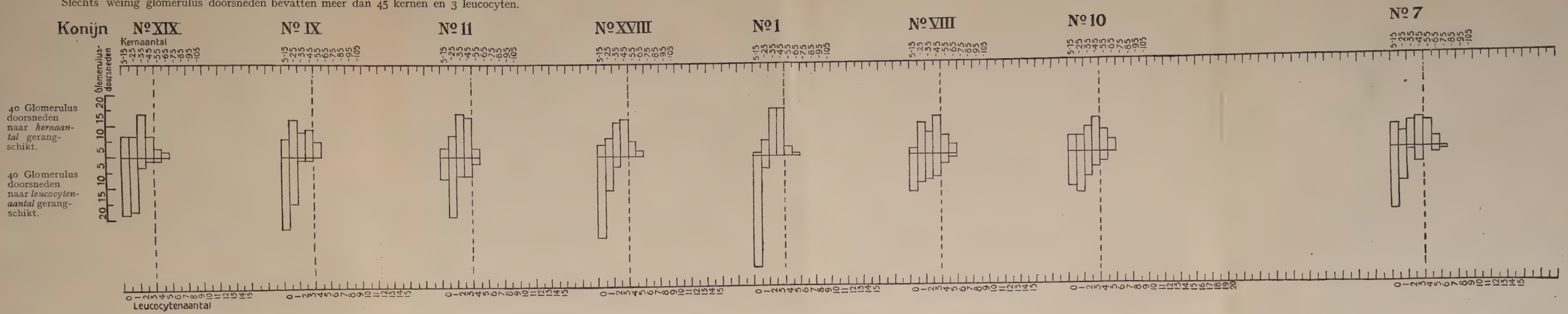
15 Takenomata. Experimenteller Beitrag zur Pathogenese der Streptococcennephritis. Mitt. a. d. Path. Instit. der Kaiserl. Univers. zu Sendai Bd II, H. 1 : 15, 1923.

		gewicht in grammen.	Gemiddelde waarden van 40 glomerulusdoorsneden, in coupes van 2 μ.							coccen in de glomeruli.	„hyalintropfige" degeneratie.	bloed in de tubuli.	acute endocarditis.	haemol. streptococcen uit het bloed gekweekt.
			grootte v.h. oppervlak in μ^2.	aantal kernen.	aantal leucocyten.	aantal bloedledige lussen wijder dan $7^1/_2$ μ.	luswijdte in μ.	grootste luswijdte in μ.	grootste luslengte in μ.					
Konijnen met normale glomeruli	Konijn XIX	3420	4073,5	27,6	0,75	0,5	7	10	16,5			—	—	—
	Konijn IX	1870	3440	29	0,5	0,3	5,6	8	12,5			—	—	—
	Konijn 11	3130	4450	32,4	1,4	0,9	6,1	9,1	13	—	—	—	—	+
	Konijn XVIII	3710	3923	34	0,4	0,2	7	11,2	20,2			—	—	—
	Konijn 1	3950	5311	34	0,1	0	5,6	7,2	12,8	—	—	—	—	—
	Konijn VIII	2880	4610	35,5	1,6	2,1	6,3	9,6	17,3			—	—	—
	Konijn 10	2800	4400	36,2	1,4	0,7	7,6	11,3	20,3	—	—	—	—	+
Konijnen met lichte veranderingen in de glomeruli	Konijn 7	2680	6140	34,5	1,1	2,3	8,2	11,2	22	—	—	—	—	—
	Konijn 6	2200	6660	34,8	2,5	5,5	9,9	15	28	—	+	—	+	—
Konijnen met glomerulo-nephritis	Konijn 15	3050	6990	38,5	3,5	10,6	6,8	13	20	—	+	—	—	—
	Konijn 3	2250	7040	43,3	3,2	2,3	6	10,4	21	++	—	±	+	+
	Konijn 4	2550	7414	43,6	4,25	4,7	7,1	11,2	24,6	—	—	—	—	+
	Konijn 8	2470	6710	45,5	1,25	4,8	8,4	12,5	23,5	++	+	++	+	+
	Konijn 2	2820	6026	46,9	3,8					—	+	±	—	+
	Konijn 9	2380	7722	50	2,4	9,8	9,6	17	29,5	+++	++	++	+	+
	Konijn 5	2650	6150	51,5	8,5					—	+	+	+	+
Totaalgemiddelden van de 7 konijnen met normale glomeruli		3108,5	4367	32,7	0,88	0,67	6,45	9,48	16,08					
van de 7 konijnen met glomerulo-nephritis		2595,7	6864,5	45,6	3,84	6,44	7,58	12,82	23,73					

	gewicht in grammen.	Gemiddelde waarden van 40 glomerulusdoorsneden in coupes van 2 μ, *gekookt* materiaal.			
		grootte v. h. opp. in μ^2.	aantal intracapillaire kernen.	aantal extracapillaire kernen.	aantal leucocyten.
Konijn XVIII	3710	4060	20,2	9,7	
Konijn 5	2650	5934	33	10,4	5,5

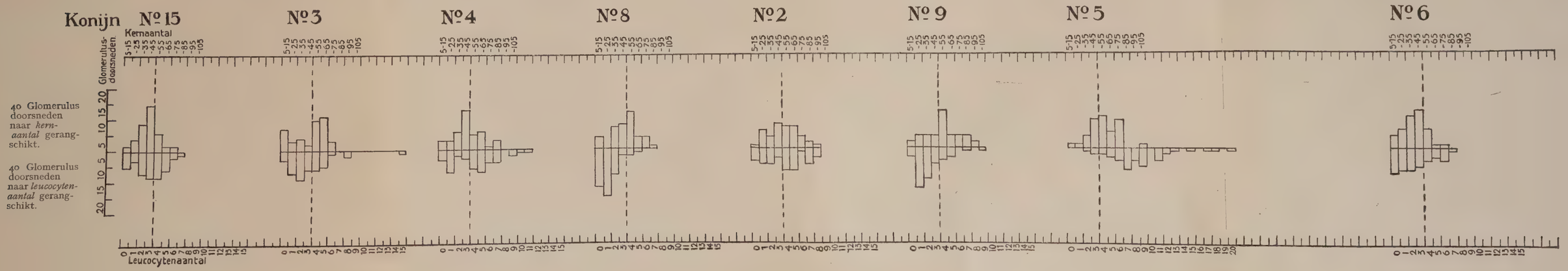
7 Konijnen met normale glomeruli.
Slechts weinig glomerulus doorsneden bevatten meer dan 45 kernen en 3 leucocyten.

Konijn met zeer lichte glomerulusveranderingen.



7 Konijnen met met glomerulo-nephritis.
Een groot aantal glomerulus doorsneden bevatten meer dan 45 kernen en 3 leucocyten.

Konijn met zeer lichte glomerulusveranderingen.



HOOFDSTUK VI.

WERKMETHODEN VOOR DE BESTUDEERING VAN DE EXPERIMENTEELE NEPHRITIS. (LITERATUUR-OVERZICHT EN VERMELDING VAN EIGEN ONDERZOEK).

Ten einde in de vorige hoofdstukken de uiteenzetting niet telkens te onderbreken, heb ik daar de beschrijving van de technische details zooveel mogelijk vermeden. Deze waren voor het slagen van de experimenten dikwijls van de grootste beteekenis en de medegedeelde resultaten konden pas verkregen worden, nadat door voorbereidend onderzoek de technische moeilijkheden overwonnen waren.

Een uiteenzetting van de moeilijkheden om bruikbare methodes te vinden en de beschrijving van de gevolgde werkwijzen laat ik daarom in een apart hoofdstuk volgen.

A. Pathologisch-Anatomisch onderzoek.

Hiervan heeft zich de techniek in den loop van het onderzoek voortdurend gewijzigd. Reeds spoedig kwam ik tot de conclusie, dat de wijze van werken, gevolgd voor het dagelijksch onderzoek van sectie-materiaal, niet geschikt was voor de nauwkeurige bestudeering van glomerulusveranderingen.

In vriescoupes en in 7 μ dikke paraffinecoupes is als regel van de glomerulusstructuur weinig te zien. Om verwijding en bloedledigheid van lussen, zwelling van de capillairwanden, met zekerheid vast te stellen, moet men in den glomerulus de capillairwanden scherp kunnen onderscheiden en dit is in de gebruikelijke praeparaten slechts voor een klein gedeelte en dikwijls in het geheel niet mogelijk.

Ik moest zien praeparaten te verkrijgen, waarin de glomerulusstructuur beter te herkennen was.

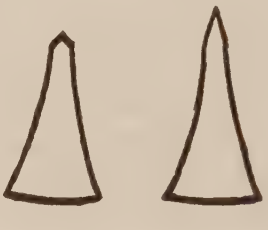
Op twee manieren trachtte ik dit te bereiken.

1°. Door zeer dunne coupes te maken.

2°. Door fixatie en kleuringsmethoden toe te passen, welke speciale onderdeelen van de glomeruli beter deden uitkomen.

Bij mijn pogingen om dunne coupes te snijden merkte ik, dat de microtoommessen, zooals men die gewoonlijk van den slijper terug krijgt, nog niet voldoende scherp zijn. Zij zijn dan wel vrij van scharen, maar om dit te bereiken werden de messen dicht bij het sneevlak stomp toegespitst (zie figuur).

Om dunne coupes te verkrijgen moet men de messen zoo slijpen, dat voor- en achtervlakte op het sneevlak een zeer scherpe hoek vormen (zie figuur).



Doorsnede van microtoommessen.
Links verkeerd, rechts goed geslepen.

Hierbij lukt het bijna niet om het mes vrij van scharen te houden. Ik sleep mijn messen daarom altijd zelf, eerst op een zachten steen, dan op de aanzetriem, waarbij ik telkens het sneevlak onder het microscoop controleerde. Als men met een mes korten tijd gesneden heeft, heeft dit al weer van zijn scherpte verloren en moet men opnieuw aan den arbeid.

Zelfs met een goed scherp mes is het snijden van de dunne coupes nog niet altijd eenvoudig. Vooral de organen van kleine dieren geven dikwijls ernstige moeilijkheden. Ten slotte slaagde ik er in van alle nieren van mensch, hond en konijn coupes van 2 μ dik te verkrijgen. Als regel was het zelfs mogelijk 2 μ dikke series te maken. Van menschenmateriaal lukt het dikwijls ook 1 μ coupes te vervaardigen.

De coupes werden gemaakt met een ADNET-microtoom, systeem MINOT. Natuurlijk heb ik gecontroleerd, dat het microtoom inderdaad coupes van 2 μ sneed, als ik het daarop had ingesteld. Ik lette bij het snijden steeds op, dat het kamrad bij elke coupe 2 tandjes versprong. Verder ging ik na of 1 c.M. vooruitschuiven van het paraffineblokje overeenkwam met 100,000 maal verspringen van een tandje op het kamrad. Dit was inderdaad het geval.

Op blz. 183 heb ik nauwkeurig aangegeven op welke details men bij het snijden moet letten. Als men zich aan de beschreven werkwijze houdt, levert het vervaardigen van dunne coupes betrekkelijk weinig moeilijkheden op.

Als fixeeringsvloeistof gebruikte ik meestal 10 % formaline en het formalinemengsel van KAISERLING, de gebruikelijke fixatiemiddelen voor het sectiemateriaal in ons laboratorium. ORTH's vloeistof (MÜLLER-formol), die men voor de nieren speciaal aanbeveelt, heb ik ook veel als fixatiemiddel gebruikt. Als regel liet ik de dunne nierstukjes hierin 24 uur bij 37° staan. Vooral voor het snijden van dunne coupes biedt deze fixatiemethode voordeelen. Doordat de stukjes als regel wat harder zijn dan na formaline-fixatie, worden de structuurdetails bij het snijden weinig beschadigd; men ziet bijvoorbeeld meest geen bloedlichaampjes, die buiten de vaten liggen, geen verscheuren of indrukken van capillairen, de cellen laten niet van elkaar of van de vaatwanden los.

De resultaten met de fixatie in 10 % formaline of de formalinemengsels (zooals de KAISERLINGsche en de BONNER-vloeistof) waren ook meestal bevredigend. Het minst voldeed nog de zoutformaline (BONNER-vloeistof); vooral als de stukjes hierin langen tijd bewaard waren, hadden de structuurdetails dikwijls geleden.

Naast de gewone haemateine-eosine kleuring paste ik ook die volgens v. GIESON (met haemateine en ijzerhaematoxyline als kernkleuring), HOLBORN's en WEIGERT's elastinekleuring en de MAY-GRÜNWALD-GIEMSA-kleuring toe. Deze methoden hadden echter veel nadeelen en weinig voordeelen.

KUCZYNSKI, die voor de bestudeering van de glomerulo-nephritis aan de GIEMSA-kleuring bijzondere voordeelen toeschreef, geeft in de latere publicaties alleen photo's van materiaal, dat met haemateine-eosine is gekleurd. Welke wijze van GIEMSA-kleuring KUCZYNSKI toepast (in SCHMORL staan er reeds verschillende beschreven) vond ik niet opgegeven.

Bij de GIEMSA-kleuring volgde ik de techniek, zooals die door PELGER wordt aangegeven. Met wat dikkere coupes kreeg ik vrij gunstige resultaten, voor de 2 μ dikke coupes was de kleuring als regel te flauw.

De dunne coupes eischen natuurlijk langdurig kleuren. Men moet de haemateine ½ tot 1 uur op de coupes laten inwerken en ook

voorzichtig differentieeren. Om de roode bloedlichaampjes een sterke eosine-tint te geven, paste ik een langdurige kleuring met een 5 % waterige eosine-oplossing toe en liet dan de kleurstof in water uittrekken. De roode bloedlichaampjes houden dan de eosine veel sterker vast dan de rest van het weefsel. Zelfs in coupes van gekookt materiaal, waarin de erythrocyten anders dikwijls niet meer te herkennen zijn, kan men ze op deze wijze meestal nog goed gekleurd krijgen.

Reeds door LANGHANS was gewezen op het voorkomen van fijne basaalmembranen in den capillairwand. Hoewel men het bestaan hiervan bij de meeste latere onderzoekers niet meer vermeld vindt, is het de laatste jaren wel waarschijnlijk gemaakt, dat er inderdaad een fijne bindweefsellamel deel uitmaakt van den glomerulus-capillairwand. Het electief kleuren van deze basaalmembraan zou de bestudeering van de normale en pathologische glomeruli zeer vergemakkelijken. Tijdens mijn onderzoek waren de publicaties van v. MÖLLENDORF (29) en VOLTERRA (zie hoofdstuk II) nog niet verschenen. De voor kleuring van membranae propriae aanbevolen methoden, WEIGERT's elastinekleuring en de MALLORY-kleuring voldeden volgens verschillende onderzoekers niet voor dit speciale doel. Bovendien vereischt de MALLORY-kleuring aparte fixatiemethoden, hetgeen door groote proefreeksen met veel te onderzoeken materiaal practische bezwaren oplevert. Om speciaal de membranae propriae van de niercapillairen scherp te doen uitkomen beveelt SCHMORL 2 methoden aan: De Reinblauw-kleuring volgens OHMORI en de kookfixatiemethode volgens HUNG SEE LU.

OHMORI (31), die in het laboratorium van ASKANAZY werkte, kleurde met reinblauw-picrinezuur. Om de kernen zichtbaar te maken, werden de coupes van te voren met lithionkarmijn en zuurfuchsine behandeld. Hij verkreeg een sterke blauwkleuring van alle membranae propriae, ook die van de glomeruluscapillairen, welke met de gewone kleuringsmethoden als regel niet zichtbaar zijn. Eenige gevallen van amyloidosis renum en van glomerulonephritis, welke hij volgens deze methode onderzocht, worden beschreven. Nadere bijzonderheden over den bouw van den normalen glomerulus vindt men niet vermeld.

Ik heb deze methoden telkens weer geprobeerd, maar heb er nooit bevredigende resultaten mee verkregen. Voor de dunne

coupes, waarmee ik werkte (1 en 2 μ) was de kernkleuring met lithionkarmijn en zuurfuchsine, ook na uren inwerking nog zoo zwak, dat de roode kleur nauwelijks te zien was. Verder kleurde de reinblauw-picrinezuuroplossing de membranae propriae van de tubuli zeer intensief, doch die van de glomeruluscapillairen niet of nauwelijks. Als regel was in de gewone haemateine-eosinepraeparaten van de membranae propriae van deze capillairen nog meer te zien, dan in de met reinblauw behandelde coupes.

Ook de methode van Hung See Lu (20), die de stukjes nier fixeert door 15 minuten te koken en kleurt met haematoiline, zonder daarna te differentieeren, gaf mij de eerste keer goede resultaten. Daar de stukjes door het koken sterk schrompelden en ik hiervan een ernstige beschadiging van de structuur vreesde, heb ik het jammer genoeg bij de eerste poging gelaten. Later toen ik toevallig onder het contrôlemateriaal een gekookt nierstukje kreeg, ontdekte ik eerst de voortreffelijke kwaliteiten van deze methode. De kleuring van de membranae propriae van de glomeruli is zoo intensief en scherp, dat in dunne coupes de geheele bouw van den glomerulus duidelijk te herkennen is. Met de door Hung See Lu opgegeven methodiek kreeg ik sindsdien zoowel met menschen, als met honden, en konijnennieren steeds goede uitkomsten.

Bij sectiemateriaal (dat pas 24 uur of langer na den dood verkregen kon worden) gelukte de kleuring even goed als bij direct na den dood gekookte stukjes van de nieren van proefdieren.

In coupes, waar de kleuring intensief uitvalt, blijven de membranae propriae ook na differentieeren goed zichtbaar. Waarom de kleuring, die altijd wel voldoende scherp is, de eene keer veel intensiever uitvalt dan de andere, kon ik niet uitmaken. Als ik de stukjes pas kookte, nadat zij in licht zure of licht alcalisch gemaakte zoutsolutie eenige uren bewaard waren, verkreeg ik ook een behoorlijke kleuring, die echter meestal iets minder intensief was, dan van de niet in alcali of zuur behandelde stukjes. Op weefsel, dat eenmaal gefixeerd geweest is, heeft koken geen effect meer.

Helaas ontbrak de tijd om alle mogelijkheden, die deze methode biedt, ook verder te onderzoeken. Reeds in de niercoupes valt het op,dat niet alleen de membranae propriae intensief gekleurd worden, doch dat ook verder in het bindweefsel allerlei structuurdetails zichtbaarworden. Andere organen dan de nier heb ik niet onderzocht.

Mogelijk is ook het eenige nadeel dezer methode n.l. de sterke schrompeling en het minder duidelijk worden van plasmastructuur te ondervangen. Ik zag namelijk, dat van stukjes, die bij 37° in de stoof gefixeerd waren, de coupes uit het middelste gedeelte, dus daar waar fixatievloeistof het laatste doordrong reeds een begin van de electieve kleuring van de membranae propriae vertoonden. Het is zeker de moeite waard na te gaan of men de resultaten van HUNG SEE LU door niet te koken, doch door wat langer en dan op minder hooge temperatuur te verhitten niet kan verbeteren.

Speciale aandacht wijdde ik aan de kleuring van de leucocyten. Terwijl de herkenning van de leucocyten bij het konijn door de pseudo-eosinophiele korrels weinig moeilijkheden levert is de zekere herkenning hiervan bij den hond en bij den mensch dikwijls moeilijk.

Het beste hiertoe eigent zich de oxydasereactie volgens GRÄFF (19) en v. GIERKE (18). Volgens FURSENKO (16) zou fixatie in zoutformaline (Karlsbaderzout 50, formaline 125, aqua dest. ad 100) het ontstaan van de oxydasereactie bevorderen. Ik kon dit niet bevestigen. Materiaal, dat eenigen tijd in zoutformaline was bewaard, gaf de oxydasereactie niet meer. Beter ging het met weefsel, dat in 10 % formaline in zoutsolutie gefixeerd was. Hiermee kreeg ik ook na maanden nog behoorlijke resultaten, tenminste met vriescoupes.

De oxydasereactie in paraffinecoupes volgens de methode, die STRASSMANN (38) aangeeft, is mij niet mogen gelukken.

Ik keek daarom naar andere methoden uit, die mij in staat zouden stellen de leucocyten ook in de dunne paraffinecoupes te herkennen. De GIEMSA-kleuring, zooals PELGER (34) die aangeeft had voor menschen- en hondenmateriaal slechts weinig voor op de gewone haemateine-eosinekleuring. De eosinophiele korrels van de konijnenleucocyt worden echter op deze wijze wel bijzonder fraai gekleurd en in enkele gevallen, waar de kleuring hiervan in de gewone haemateine-eosinepraeparaten onvoldoende was, kon ik met de GIEMSA-kleuring goede resultaten krijgen.

Zooals uit het bovenvermelde te begrijpen is, heeft zich de werkwijze, zooals ik die ten slotte toepaste, eerst geleidelijk tijdens het onderzoek ontwikkeld.

De bewerking van het materiaal voor een volledig microscopisch nieronderzoek, geschiedde in den laatsten tijd op de volgende wijze:

1°. Van het te onderzoeken nierweefsel worden 3 stukjes voorzichtig uitgesneden.

Eén stukje wordt gedurende 10 minuten gekookt in physiologische zoutsolutie, daarna 24 uur na gefixeerd in ORTH's vloeistof, bij kamertemperatuur en dan 24 uur in stroomend water uitgespoeld. Ook kan men nafixeeren in formaline 3 maal 24 uur; uitspoelen is dan overbodig.

Eén stukje wordt gefixeerd in MÜLLER-formol 24 uur bij 37° en daarna 24 uur uitgespoeld.

Eén stukje wordt gefixeerd in physiologische zoutsolutie, waaraan 10 % formaline is toegevoegd.

Om een indruk te krijgen over de vulling van de glomeruluscapillairen tijdens het leven, heb ik wel bij konijnen en honden in narcose, een nier na afbinding van den vaatsteel verwijderd en met afgebonden vaten gefixeerd.

2°. Van de gekookte en nagefixeerde nierstukjes en van de stukjes in ORTH gefixeerd worden blokjes gesneden 10 bij 15 mM. groot. Deze worden gebracht in

Alcohol 30 % 1½ uur.
Alcohol 50 % 1½ uur.
Alcohol 70 % 1½ uur.
Alcohol 96 % 3 uur (2 maal ververschen).
Xylol cederolie aā ± 12 uur bij kamertemperatuur.
Xylol paraffine aā 2 uur bij 52°.
Paraffine (smeltpunt 52 %) 2 uur bij 54°.

3°. Bij het snijden zorgt men, dat de paraffine aan de zijkanten geheel wordt weggesneden. Boven en onder het weefselstukje moet een zoo breed mogelijke strook paraffine overblijven (minstens 1½ cM). Het snijden moet gebeuren bij zoo laag mogelijke temperatuur, daar anders de coupes zoo in elkaar schrompelen en daarbij zoo sterk verkleven, dat het niet meer lukt ze bij het opplakken te strekken. Ik sneed bij voorkeur in den winter in een niet verwarmd vertrek. Bovendien maakte ik telkens het mes koud, door er met een wat, druipend van aceton langs te gaan.

Kan men niet bij zulk een lage temperatuur snijden, dan moet men paraffine van hooger smeltpunt nemen.

Liefst zette men het mes niet al te schuin; de beste resultaten kreeg ik bij een helling van ± 20° met het verticale vlak.

Een enkele maal wil het niet lukken om mooie dunne coupes te snijden, de filmpjes breken telkens af of men krijgt spinrag in plaats van mooie linten van coupes, Dit is een teeken, dat het weefsel onvoldoende met paraffine doordrongen was. Speciaal met konijnenmateriaal had ik hiermee soms te kampen.

Men moet dan het stukje opnieuw in de paraffine bij 54° brengen. Beter nog is het een nieuw weefselstukje te nemen en dit weer de heele bewerking

door de alcoholreeks, etc. te doen ondergaan; men neme dan den tijd voor iedere bewerking wat langer.

4°. Opplakken geschiedt volgens de Japansche methode op glaasjes waarop eiwitglycerine is uitgestreken.

5°. Kleuring.

a. Na kookfixatie.

Haemateine 5—10 minuten; niet differentieeren, ½ uur of langer in leidingwater laten staan.

½ uur of langer in eosine 5 %.

In leidingwater tot alleen de erythrocyten nog sterk rood gekleurd zijn.

Alcohol 96 %. — Carbolxylol, xylol.

Insluiten in Canadabalsem.

In de coupes van gekookt weefsel worden de erythrocyten toch nog dikwijls slecht gekleurd. Wat betere kleuring verkrijgt men door na de haemateine wel te differentieeren. Hierdoor verliest echter de kleuring van de membranae propriae weer veel van zijn intensiteit. Om de kool en de geit te sparen kleurde ik dikwijls na het differentieeren nog een minuut opnieuw met haemateine. Op deze wijze verkreeg ik in sommige gevallen goede praeparaten.

b. Coupes van niet door koken gefixeerd weefsel.

Haemateine 15 minuten tot 1 uur.

Voorzichtig differentieeren met zoutzuur-alcohol.

In leidingwater ½ uur.

Verder als onder *a*.

Er worden ook eenige dikkere paraffinecoupes gesneden, welke gekleurd worden volgens Pfister's modificatie van Weigert's fibrinekleuring, waardoor cylinders en hyaline druppels in tubuli en glomeruli een sterk blauwe tint aannemen.

6°. Van het stukje, dat in 10 % formaline in zoutsolutie gefixeerd was, worden zoo dun mogelijke vriescoupes gemaakt. Deze worden gekleurd met Soedan, volgens Gräff (oxydasereactie) en met haemateine-eosine. Deze haemateine-eosinecoupes worden via alcohol, carbolxylol, xylol in Canadabalsem ingesloten. De Soedan-coupes worden in 50 % glycerine ingesloten.

Eerst onderzocht ik ook ongekleurde coupes ingesloten in zoutsolutie. Vergelijking met de gebruikelijke Soedan-coupes, waarbij haemateine als kernkleuring was toegepast, wees uit, dat tusschen deze en de ongekleurde coupes, wat schrompeling betreft, geen verschil is waar te nemen. In die gevallen, waar het noodig was een beeld te hebben, dat zoo min mogelijk van den toestand in het levende organisme afwijkt, bestudeerde ik dus steeds de Soedan-coupes.

B. Bloed- en Urineonderzoek.

a. Urineonderzoek.

Een van de eerste moeilijkheden was het verkrijgen van urine van de proefdieren. Ik beschikte niet over een groot aantal stofwisselingskooien en de urine uit de stofwisselingskooien is bovendien toch steeds verontreinigd met faeces en voedselresten, hetgeen de betrouwbaarheid van het onderzoek niet ten goede komt.

Men vindt op eenige uitzonderingen na in de publicaties over experimenteele nephritis niet opgegeven hoe de onderzochte urine werd verkregen.

Dake (9) vermelt, dat hij de urine van zijn konijnen opving in stofwisselingskooien, doch voor sedimentonderzoek perste hij de blaas leeg door krachtigen druk op den onderbuik. Pas als dit mislukte werd er gekatheteriseerd.

Mc Enery, Meyer en Ivy (27), die proeven namen met honden, opereerden wijfjeshonden dusdanig, dat de urethraalopening zichtbaar kwam te liggen. (Normaal ligt de urethra bij honden en konijnen diep in het urogenitaalkanaal.)

De methode van Dake en Takenomata om de urine door druk uit te persen mislukte mij als regel. Daarom moest ik de konijnen telkens katheteriseeren, hetgeen het bezwaar meebrengt, dat men op den duur meestal een cystitis verwekt.

Bij de wijfjes is dit katheteriseeren niet zoo eenvoudig. Zelfs als men nauwkeurig den voorkant van het uro-genitaalkanaal volgt, komt men soms in de uterus terecht en loopt men kans een metritis te veroorzaken.

Ik gebruikte altijd een van de dunste half vaste katheters. Wanneer ik alle geproduceerde urine wilde opvangen, zette ik de konijnen in een stofwisselingskooi.

Nog grooter moeilijkheden gaven de honden. Het lukte mij in het geheel niet wijfjes te katheteriseeren; bij de mannetjes is het wel mogelijk, maar een lastig werk. Men kon echter de honden met eenig geduld dresseeren om niet in hun hok te urineeren en bij het uitlaten op een bij het laboratorium behoorend plat kon dan de urine worden opgevangen. Zelfs een concentratieproef kon zonder bezwaar uitgevoerd worden (zie blz. 54).

Het urineonderzoek geschiedde op eiwit en urobiline en vooral werd het sediment steeds nauwkeurig onderzocht. Voor konijnenurine leverde dit moeilijkheden op, daar deze door de voeding,

die uit groentenafval en brood bestond, zeer sterk alcalisch was. De urine was daardoor meestal zeer troebel, het sediment bestond grootendeels uit phosphaatcylinders. Wil men deze phosphaten door aanzuren met azijnzuur oplossen, dan blijkt het, dat er zulk een groote hoeveelheid azijnzuur noodig is om de urine helder te krijgen, dat dan de reactie reeds sterk zuur geworden is. Door zuur worden echter de roode bloedlichaampjes vernietigd. De eenige wijze om het sediment zonder nadeel van de phosphaatmassa's te bevrijden was het verdunnen van de urine met een 3-voudige hoeveelheid physiologische zoutsolutie en dan azijnzuur toevoegen tot neutrale of licht zure reactie.

Bij het onderzoek van een reeks schijnbaar normale konijnen viel het mij op, dat deze bijna alle een lichte tot vrij sterke positieve eiwitreactie in de urine hadden. Absoluut eiwitvrije urine (kookproef), zooals wij bij gezonde, jonge menschen bijna altijd vinden, heb ik bij jonge konijnen maar sporadisch aangetroffen. Het sediment bevatte echter nooit pathologische bestanddeelen en in een aantal gevallen, waarbij ik de nier onderzocht, vertoonden de glomeruli geen afwijkingen; het tubulairapparaat bij oppervlakkig onderzoek evenmin. (Geen vervetting, „hyalintropfige" degeneratie of necrose.)

b. Bloedonderzoek.

Zoowel bij honden als bij konijnen werd het bloed verkregen door een snede in een randoorvene, nadat het oor van te voren met een papje van Na_2S en $CaCO_3$ onthaard was en zorgvuldig gereinigd.

Ik onderzocht alleen het „broomloog-ureumgehalte" volgens de micromethode van Terwen (40) en het indicangehalte volgens de methode van Jolles (dit laatste niet quantitatief nauwkeurig maar schattenderwijs).

C. Bloedsdrukmeting bij kleine proefdieren.

1°. *Literatuuroverzicht.*

Door de vele onderzoekingen van de laatste jaren over de experimenteele nephritis en de experimenteele arteriosclerose is men de behoefte aan een betrouwbare en practische methode voor bloedsdrukmeting bij de gebruikelijke proefdieren steeds sterker gaan voelen.

De directe of bloedige methode is voor dikwijls herhaalde bloedsdrukbepalingen niet te gebruiken. Bovendien werken de gewone

vloeistof (meestal kwik) manometers, die met de arteriën in verbinding gebracht worden met zeer groote fout; een fout, die niet van constante grootte is, doch o.a. sterk wisselt met de polsfrequentie. (GALLAVARDIN (17) blz. 5). De meer nauwkeurige directe methoden eischen langdurige oefening.

De indirecte bloedsdrukmeting, die geschiedt door den druk te bepalen, die juist voldoende is om het doorgaan van den bloedsstroom te beletten, kan bij hond en konijn niet zonder meer worden toegepast. Het grootste bezwaar is, dat bij deze kleine dieren het doorgaan van den bloedstroom niet door palpatie, ausculatie en zelfs niet door registratie te bepalen is (ALLEN (1)).

Op tal van wijzen heeft men getracht deze moeilijkheden te omzeilen; een aantal methoden voor bloedsdrukmeting zijn in de laatste jaren aangegeven, welke met min of meer succes worden toegepast.

Eerst aan het eind van mijn onderzoek ontdekte ik langzamerhand, dat er reeds een groot aantal bloedsdrukmethoden voor laboratoriumdieren bestonden. Over 't algemeen vindt men in de publicaties alleen de eigen onderzoeksmethoden vermeld, van de vele andere wordt er slechts een enkele of in 't geheel geen genoemd. Zoover ik kon nagaan bestaat een volledig literatuuroverzicht over indirecte bloedsdrukmeting bij honden en konijnen nog niet.

PÄSSLER en HEINEKE (33), de eersten, die voor de bestudeering van experimenteele nierinsufficientie bloedsdrukbepalingen verrichtten, deden dit nog met de directe methode. Zij maten den druk in de Art. femoralis. Eén bepaling werd gedaan vóór de exstirpatie van een groot gedeelte van het nierparenchym; na de operatie werden met tusschenpoos van enkele weken nog eenige bepalingen verricht.

JANEWAY (21 en 22) paste de RIVA-ROCCI methode bij proefdieren toe. Hij legde de 7½ c.M. breede manchet bij groote honden om den voorpoot, onder het kniegewricht en stelde het verdwijnen van den pols vast door palpatie van de arterie aan de mediale zijde van het enkelgewricht of van de arteria plantaris pedis. Dit palpatorisch vaststellen van de pulsaties in deze kleine arterie gelukt echter slechts bij een gedeelte van de proefdieren. Men kon wel voelen wanneer bij stijgenden druk de pulsaties verdwenen, niet wanneer deze bij het leegloopen van de manchet weer optraden.

BIASOTTI (6) gaf onlangs de beschrijving van een methode, die veel met die van JANEWAY gemeen heeft. Hij legt een 7½ c.M.

breede manchet hoog om den achterpoot van den hond en palpeert de arteria femoralis vlak boven het kniegewricht. Het voordeel hiervan is, dat men de palpatie aan een grootere arterie verricht; het nadeel, dat men moeilijk een goed sluitende manchet om den achterpoot kan krijgen.

Zoover ik kon nagaan zijn de methodes van JANEWAY en BIASOTTI nooit door andere onderzoekers toegepast. Het is ook niet te verwachten dat het mogelijk is om bij kleine proefdieren door palpatie van de groote arteriën vast te stellen, dat de bloedstroom wordt onderbroken. Toch gelukte het aan FAHR (15) om op deze manier den bloedsdruk te bepalen bij konijnen. Hiervoor moest de manchet om den buik gelegd worden. Het verdwijnen van den pols werd door palpatie van de art. femoralis vastgesteld.

Op geheel andere wijze slaagde v. LEERSUM (26) er in bij konijnen den bloedsdruk langs indirecten weg te bepalen. Hiertoe worden boven de carotis 2 evenwijdige huidincisies gemaakt ± 1 c.M. van elkaar verwijderd. Dan wordt de carotis opgezocht, vrij geprepareerd en in de 1 c.M. breede huidstrook ingenaaid. De wond er onder wordt gehecht. Nu ligt de arterie over een afstand van 4 c.M. vrij, alleen door een huidmanchetje omgeven. Om deze arterie wordt nu een 1 c.M. breede manchet gebracht. Het doorgaan van den bloedstroom wordt door palpatie vastgesteld.

Voor het voelen van de eerste pulsaties, die doorgaan is wel eenige oefening noodig, doch voor den onderzoeker, die de bepalingen dagelijks verricht, schijnt dit geen moeilijkheden op te leveren.

R. DOMINGUEZ (11, 12 en 13) kon door kleine wijzigingen in de operatietechniek nog een langer stuk carotis vrij krijgen. Zoo kon hij zonder bezwaar een manchet van 1½ c.M. breedte gebruiken.

Hij deed uitgebreide onderzoekingen met groote reeksen konijnen. Als resultaat deelt hij mede, dat van 186 geopereerde dieren bij 97 een goede „lus" verkregen werd. 20 % stierf direct aan de gevolgen van de operatie. Van de dieren, die de operatie goed doorstonden, was een deel onbruikbaar, doordat thrombose in de arterie ontstond of necrose van de huid optrad.

De bloedsdruk bij normale konijnen schommelde tusschen 90 en 150 m.M. Hg. doch ook waarden van 170 en 180 kwamen voor. Een reeks metingen bij een konijn leverde op verschillende dagen ook geheel verschillende uitkomsten. Bijvoorbeeld bij een konijn, waar de bloedsdruk meest om de 150 schommelde werden ook waarden van 125 en 180 m.M. Hg. gevonden. Bij 10 bepalingen

kort na elkaar vond DOMINGUEZ als regel slechts geringe verschillen.

De konijnen waren niet voor gewenning vatbaar; op den 300sten dag waren zij evenveel of even weinig op hun gemak als op den eersten dag van het onderzoek.

Om een indruk te krijgen van de opwinding, waarin de dieren verkeerden, werd ook de polsfrequentie steeds bepaald en een opvallende polsversnelling bij de beoordeeling van de verkregen waarden in aanmerking genomen.

Uit de zeer nauwkeurige onderzoekingen van DOMINGUEZ volgt, dat men met de beoordeeling van bloedsdrukveranderingen onder invloed van experimenteele vaat- of nierlaesies zeer voorzichtig moet zijn, daar ook zonder eenige beïnvloeding de bloedsdruk bij normale dieren aanzienlijk schommelt.

Bloedsdrukbepalingen een maal in de week verricht, hebben geen waarde. Doch zelfs als men de bloedsdruk dagelijks 10 maal meet en daarvan het gemiddelde neemt, moet men de resultaten critisch beoordeelen. Het voorbeeld van een gezond konijn, waarvan de bloedsdruk 10 maanden lang om de 100 m.M. schommelde en zich toen opeens om de 140 bewoog, maant tot voorzichtigheid.

COHN en LEVY (8) pasten de methode van v. LEERSUM ook bij honden toe, doch bepaalden het doorgaan van den bloedstroom niet palpatorisch maar oscillometrisch. De schommelingen in de caoutchouk-zak van de manchet worden bij dalenden druk geregistreerd op een beroette trommel. Het begin van de schommelingen zou de systolische druk aangeven, de eerste vermindering in grootte van de schommelingen de diastolische.

Deze methode heeft het voordeel, dat ook de diastolische bloedsdruk bepaald kan worden, doch heeft daarnaast eenige zeer groote bezwaren. In de eerste plaats is registratie veel gecompliceerder, dan de eenvoudige palpatie, verder is met de oscillometrische methode het moment, waarop de eerste schommelingen beginnen moeilijk te bepalen (zie blz. 197). Om dezelfde reden wordt de oscillometrische bloedsdrukmethode in de kliniek meer en meer verlaten.

Bij een recent onderzoek, verricht door A. TREGUBOW (42) is weer van de methode COHN en LEVY gebruik gemaakt. Hij legt om de carotis van honden en konijnen een manchet van 1,25 c.M. breedte en bepaalt den bloedsdruk oscillometrisch. Bij honden moest vóór de manchet, waarvan de drukschommelingen geregistreerd werden nog een tweede gelegd worden, die de kracht van de pols-

golf brak. Hierdoor voorkwam men, dat reeds schommelingen optraden bij een druk in de manchet, boven den systolischen bloedsdruk gelegen.

Op het GÄRTNERsche principe berust de methode van v. EWEYK en Mej. SCHMIDTMANN (14). Het instroomen van het bloed in de vóór het opblazen van de manchet door omwikkelen met gummizwachtel bloedleeg gemaakte extremiteit is bij het konijn niet zooals bij den mensch direct te zien, ook zelfs niet nadat de huid geschoren is. Daarom wordt in de huid een klein knipje gemaakt waardoor het instroomen van het bloed in de vaatjes van de onderliggende fascie goed is waar te nemen. Laat men den druk nog 20 m.M. zakken, dan gaan ook de wondranden bloeden. Na een reeks van onderzoekingen, bleek het bloeden van de wondranden voor het doorgaan van den bloedstroom het beste criterium.

Er werd een 2½ c.M. breede manchet gebruikt.

Zoolang de manchet om den achterpoot bevestigd werd, verkreeg men geen betrouwbare uitkomsten, daar de gummimanchet om den konischen achterpoot slecht aansloot. Sinds de metingen aan den voorpoot verricht werden, was dit bezwaar vervallen.

Als normale bloedsdruk werd vastgesteld een waarde tusschen 90 en 100 m.M. Hg.

Bij proeven om den invloed van cholesterinevoeding na te gaan, werd de bloedsdruk maar 1 maal per week bepaald, hetgeen de beteekenis, welke men aan de verkregen resultaten mag toekennen, wel vermindert. (Zie de ervaringen van DOMINGUEZ.)

Ook bij latere onderzoekingen heeft Mej. SCHMIDTMANN (35) deze methode toegepast. In een recente publicatie zegt zij, dat als men de techniek goed beheerscht en vooral zorg draagt, dat de manchet goed aansluit, de fouten, die ontstaan door slechts één maal per week den bloedsdruk te bepalen, niet zóó groot zijn, dat de uitkomsten onbetrouwbaar worden.

Ook andere onderzoekers schijnen met de methode van SCHMIDTMANN bevredigende resultaten te verkrijgen.

NUZUM, OSBORNE en SAMSUN (30) bepaalden den bloedsdruk van een aantal konijnen gedurende 22 maanden. De bepalingen geschiedden 1 of 2 maal per maand. Het huidstukje werd uitgeknipt boven de arteria tibialis antica, zoodat men duidelijk zien kon, wanneer de eerste polsgolf doorging. Pas bij een druk, die 20 m.M. Hg. lager lag, begonnen de wondranden te bloeden.

De uitkomsten van NUZUM c.s. zijn opvallend laag. Ook zijn de

gevonden waarden minder wisselend dan bij andere onderzoekers. De bloedsdruk van 12 gezonde contrôlekonijnen schommelde in een jaar tusschen 72 en 81 m.M. kwik.

Deze vrij constante waarden doen vreemd aan, als men ze vergelijkt met de sterk schommelende bloedsdrukwaarden, die Dominguez bij zijn konijnen vond. Ook is een gemiddelde bloedsdruk van 75 m.M. Hg. voor gezonde volwassen konijnen veel lager, dan andere onderzoekers vaststelden.

Deicke (10), die geheel volgens de door Schmidtmann aangegeven techniek werkte, vond voor konijnen een hooger gemiddelde, namelijk ± 100 m.M. Hg., doch ook geen sterke schommelingen bij herhaalde metingen bij een zelfde konijn. Westphal (43), die 2 maal per week den bloedsdruk opnam en voor zijn curven telkens het gemiddelde van 3 opeenvolgende bepalingen gebruikte, geeft graphieken, die vrij sterke schommelingen vertoonen.

Töldte (41) verrichtte eveneens een groot aantal bepalingen volgens de methode van Schmidtmann. Hij kon bij snel werken 3 bepalingen achter elkaar verrichten, door 3 maal de bloeding uit dezelfde incisie af te wachten. De incisies voor de metingen, die dagelijks verricht werden, genazen steeds snel, zonder complicaties. Töldte meent, dat wekelijksche bloedsdrukmetingen, door de groote bloedsdrukschommelingen onbetrouwbare waarden geven. In tegenstelling met v. Leersum en Dominguez vond hij, dat de bloedsdruk, bij zijn konijnen, aan het eind van een reeks bepalingen lager is, dan in het begin en ook, dat de schommelingen minder groot worden. Men zou dus tot een soort gewenning van de dieren moeten besluiten.

Weer op geheel andere principes berust de methode van Copp en Mark, twee medewerkers van Allen (1). Zij wisten de in de kliniek algemeen toegepaste auscultatorische bloedsdrukmeting ook voor grootere honden geschikt te maken. Terwijl met de meest gevoelige luisterapparaten, het doorgaan van den bloedstroom aan voor- en achterpooten niet was te hooren, lukte dit gemakkelijk als men een platte stethoscoop gebruikte en deze half onder de manchet schoof. De manchet werd boven de knie om den achterpoot gelegd, de stethoscoop zoodanig bevestigd dat deze zich boven de arteria femoralis bevond. Als systolische bloedsdruk nam men den druk, waarbij de eerste tonen duidelijk werden, als diastolische den druk, waarbij de tonen ineens zwakker werden.

De methode lukte bij enkele honden niet, zonder dat hiervoor

een reden gevonden kon worden. ALLEN gelooft, dat hier de arterie anders verloopt of dat de vaatwand niet normaal is. Met uitzondering van deze bezwaren, gaf deze methode, die zeer eenvoudig is, bevredigende resultaten. Temeer, daar honden, integenstelling met konijnen, zeer snel aan de bloedsdrukmetingen wennen en de onberekenbare invloed van de emotie hier dus op den duur wegvalt.

ALLEN stelde vast, dat de bloedsdruk bij verschillende normale honden systolisch van 110 tot 165 m.M. Hg. kan bedragen. Bij denzelfden hond worden bij meerdere bepalingen ongeveer dezelfde waarden gevonden.

Ook aan HARTMAN, die de bloedsdrukverandering, na RÖNTGENbestraling van de nieren, bij een groot aantal honden naging, (zie blz. 72) schijnt de methode van ALLEN goed voldaan te hebben.

Op dezelfde wijze als FAHR de palpatorische bloedsdrukbepaling bij konijnen verrichtte, werd door MC GREGOR (28) de auscultorische methode voor konijnen geschikt gemaakt. Hij legt de manchet om den buik en ausculteert met een gedeeltelijk onder de manchet gelegen phonendoscoop de aorta abdominalis. De waarden voor normale konijnen schommelden tusschen 110 en 140 m.M. Hg.

De oscillometrische methode werd toegepast door KOLLS (23, 24) die speciaal zorg wijdde aan het goed aansluiten van de manchet. Deze bestaat uit een aluminiumgedeelte, dat om den buitenkant van de dij komt en een lederen gedeelte, waarop een plat rubber zakje, dat tegen het mediale gedeelte van de dij komt te liggen. Op deze wijze sluit de manchet van boven tot onder zeer nauw tegen den poot en wordt ook aan de uiteinden de druk loodrecht op de arterie overgebracht (zie ook blz. 197). Met een gevoelige schrijver worden de oscillaties bij dalenden druk op een beroette trommel geregistreerd. De druk, waarbij de eerste schommelingen optreden, is gelijk aan den systolischen bloedsdruk, die waarbij die ineens kleiner wordt aan den diastolischen. Bij de vergelijking met een nauwkeurige directe methode, bleek de fout bij de indirecte bepaling niet meer dan 5 m.M. Hg. te bedragen.

Een bezwaar van deze methode lijkt mij het vele werk, dat het registreeren op de beroette trommel altijd meebrengt. Ook zijn de curven, die KOLLS publiceert, niet geheel overtuigend. Daar het gedeelte, dat de oscillaties moet aangeven, bij een druk boven den systolischen bloedsdruk, niet is afgebeeld, is hierop niet te zien, dat de schommelingen op 't moment, dat de druk in de manchet

gelijk is aan den systolischen bloedsdruk, plotseling veel grooter worden. In samenwerking met CASH (24) werden 12 normale honden onderzocht. De gemiddelde systolische bloedsdruk was 165, de diastolische 51 m.M. Hg. Waarden van 212 en 120 voor den systolischen bloedsdruk werden ook gevonden, en ook bij verschillende bepalingen bij een zelfden hond bleek de bloedsdruk sterk te schommelen.

Ten slotte dient nog vermeld de origineele methode van bloedsdrukmeting bij konijnen die ANDERSON (2, 3 en 4) toepast. Hierbij wordt het konijnenoor op een glazen plaat gelegd, waaronder een lampje bevestigd is; vlak boven het oor bevindt zich een cylindertje van boven afgesloten door een lens, van onder door een doorzichtig membraantje. Wanneer de lucht in het cylindertje onder druk gebracht wordt, drukt het membraantje het oor vast tegen de onderliggende glasplaat. Wordt de druk hooger, dan zal ten slotte een punt bereikt worden, dat het bloed niet meer in de vaten van het onder druk staande gebied kan indringen. De druk in het cylindertje, die kan worden afgelezen op een manometer, die er mee in verbinding staat, is dan gelijk aan den systolischen bloedsdruk. De bloedvulling van de vaten kan men van boven door de lens heen beoordeelen De normale bloedsdruk van konijnen, bepaald volgens de methode van ANDERSON, is 70—80 m.M. Hg. maar ook werden waarden van 60 en 90 gevonden. Bij eenzelfde konijn vindt men meestal vrij constante waarden. ANDERSON waarschuwt er voor het konijnenoor niet warm te laten worden, daar hierdoor waarden gevonden worden, die tot 20 m.M. Hg. hooger liggen.

BEHRENS (5), die onafhankelijk van ANDERSON een toestelletje uitdacht, dat geheel op dezelfde wijze werkt, vond bij normale konijnen een bloedsdruk van ongeveer 40 m.M. Hg. Hij meent echter, dat bloedsdrukbepalingen aan de oorarterie niet geheel betrouwbaar zijn, omdat bij het labiele vaatsysteem van het konijn door uitwendige invloeden een zoo sterke vasoconstrictie in de oorvaten kan optreden, dat betrouwbare bepalingen niet mogelijk zijn.

KURAYA (25), die volgens dezelfde methode bloedsdrukbepalingen verrichtte, vond eenzelfde waarde voor zijn konijnen.

SQUIER (36 en 37) wijzigde het toestelletje van ANDERSON in zooverre, dat de arteria centralis van het oor door de glasplaat bekeken werd en de belichting geschiedde door het rubbermembraantje. Hij vond als gemiddelde waarde voor normale konijnen 62,5 m.M. Hg. Afwijkingen van 7,4 m.M. Hg. naar boven en naar onder zijn nog als normaal te beschouwen. Uit de curve, die SQUIER

geeft, blijkt de bloedsdruk van de normale konijnen sterk te schommelen, in een kort tijdsverloop worden bij eenzelfde konijn waarden van 80 en 40 m.M. Hg. gevonden (curve op blz. 59). Nadat de konijnen met bacteriën ingespoten waren, daalde de bloedsdruk tot *10 m.M. Hg.* en bleef dit gedurende eenige dagen. Deze merkwaardige uitkomsten laten niet na om twijfel te doen ontstaan aan de betrouwbaarheid van de methode.

Het groot aantal methoden om den bloedsdruk te meten wijst er reeds op, dat waarschijnlijk geen enkele aan alle eischen voldoet. De meeste zijn nog van te recenten datum en nog te weinig toegepast om de voor- en nadeelen er van juist te kennen. De meeste onderzoekers gebruikten alleen hun eigen methode. Een vergelijkend onderzoek over de waarde van verschillende methoden is niet verricht.

Als wij ons afvragen, welke wijze van bloedsdrukmeting zich het best eigent voor de bestudeering van de experimenteele nephritis, dan moeten wij het antwoord schuldig blijven. Alle hebben hunne bezwaren, zooals uit de mededeelingen van de uitvinders zelf blijkt. Laten wij de bloedsdrukmeting voor honden buiten bespreking, dan blijven over:

De palpatorische methode (Fahr) en de auscultatorische (Mc Gregor). Hierbij moet de manchet om den buik gelegd worden, waardoor de buikaorta wordt afgeknepen; hetgeen de normale drukverhoudingen in het vaatstelsel wel ernstig moet verstoren.

De methode volgens het principe van Gärtner (v. Eweyk en Schmidtmann). Hierbij moet voor iedere bepaling een stukje huid uit den poot geknipt worden, hetgeen voor lang voortgezette bloedsdrukmetingen, eenige malen per dag een groot bezwaar oplevert. Bovendien zullen de manipulaties noodig voor het bloedledig maken van een poot en het knippen in de huid heftige emoties veroorzaken. Ook is het niet zeker, dat het bloeden van de wondranden altijd gebeuren zal bij een druk ongeveer 20 m.M. Hg. lager dan de systolische bloedsdruk (zie blz. 190) en of hier de snelheid, waarmee men den druk in de manchet laat dalen geen rol speelt. Opvallend is het, dat door verschillende onderzoekers voor normale konijnen een geheel andere gemiddelde bloedsdruk gevonden wordt. (Nuzum c.s. ± 75, Schmidtmann, Deicke en Töllde ± 100).

De methode van v. Leersum heeft het nadeel, dat de konijnen eerst geopereerd moeten worden; een operatie, die maar in 50 % van de gevallen tot goede resultaten leidt.

Een bezwaar, dat alle methoden gezamenlijk aankleeft, is, dat het resultaat sterk beïnvloed wordt door de breedte en ook door het meer of minder goed aansluiten van de manchet (zie blz. 199).

Ten slotte de methode van ANDERSON. Ook hiermede werden door verschillende onderzoekers groote verschillen voor de normale bloedsdrukwaarde verkregen (ANDERSON ± 75, SQUIER 62,5, BEHRENS en KURAYA 45). Ieder, die veel konijnen in de venen heeft ingespoten of bloed uit de oorvenen heeft afgenomen, weet hoe sterk de bloedvulling in het konijnenoor, ook zonder dat de temperatuur van de omgeving verandert, kan wisselen. Dat dit op de gevonden waarden geen invloed zou uitoefenen is niet aan te nemen.

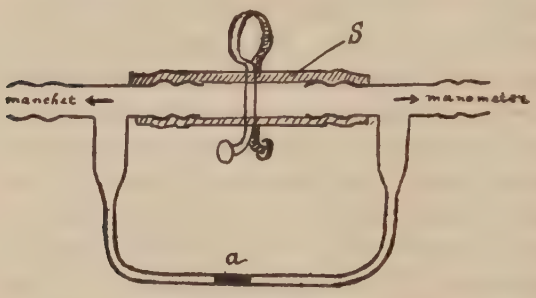
Het aantal theoretische mogelijkheden van bloedsdrukmeting bij konijnen is hiermede niet uitgeput. Het bepalen van het doorgaan van den bloedstroom onder de manchet zou ook nog oscillometrisch, pletysmographisch, electrisch en door een thermo-element kunnen worden vastgesteld. Aan het toepassen van een oscillometrische en pletysmographische methode stond waarschijnlijk het ontbreken van voldoend gevoelige registratietoestelletjes in den weg.

Zoover ik kon nagaan, is de electrische en thermo-electrische methode nooit geprobeerd. De electrische stroom, die bij het doorgaan van het bloed in de arterie optreedt is moeilijk te registreeren. Nog waarschijnlijker is het, dat het warmer worden van den poot, zoodra het bloed instroomt, door een thermo-element kan worden aangegeven.

2°. *Eigen onderzoek naar een methode van bloedsdrukmeting voor konijnen.*

Toen ik mijne proeven over experimenteele nephritis begon, stootte ik natuurlijk ook op de moeilijkheid om het verloop van den bloedsdruk bij mijn konijnen te bepalen. In het Handboek van TIGERSTEDT vond ik niets over indirecte bloedsdrukmeting bij dieren vermeld en in het „Handbuch der Biologischen Arbeitsmethoden" (39) wordt alleen de methode van v. LEERSUM beschreven en een methode volgens het principe van GÄRTNER, die aan een hondenstaart of aan den poot van witte katten kan worden verricht. Daar ik dus bij het begin van mijn onderzoek de nieuwere methoden niet kende moest ik, wilde ik niet geheel van bloedsdrukbepalingen afzien, òf de methode van v. LEERSUM gebruiken, òf trachten een andere wijze van indirecte bloedsdrukmeting te

vinden, die voor konijnen toe te passen is. Daar de methoden van v. LEERSUM mij te gecompliceerd was en de bloedsdrukbepaling volgens de auscultatorische en palpatorische methoden, zooals te begrijpen is, bij konijnen niet gelukte, trachtte ik een oscillometrische methode te vinden, die gevoelig genoeg was, om bij konijnen den bloedsdruk aan den achterpoot te bepalen. Dit gelukte mij met het toestelletje van PAL (32), hetwelk op het volgende principe berust. In de buis, die de manchet met den manometer verbindt, wordt het hiernaast geteekende toestelletje ingeschakeld.



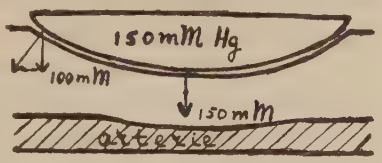
Bij het oppompen van de manchet tot een druk boven den systolischen bloedsdruk moet het slangetje S doorgankelijk zijn. Men laat nu den druk in de manchet langzaam zakken, doch iederen keer nadat die druk eenige m.M. Hg. gezakt is, klemt men het eindje slang dicht. Het alcoholdruppeltje *a* geeft dan de geringste schommeling in de manchet aan. Men kan zoo den druk bepalen, waarbij voor het eerst schommelingen van het alcoholdruppeltje optreden. Deze druk geeft den systolischen bloedsdruk aan. Door een dun capillairtje te nemen en de verbindingsbuis met de manchet zoo kort mogelijk te maken, kan de gevoeligheid zoo groot worden, dat men de manchet om ieder willekeurig deel van voor- of achterpoot van een konijn kan leggen en nog goed zichtbare schommelingen verkrijgen. Waarschijnlijk zou zelfs de polsgolf in een rattestaart zichtbaar te maken zijn. Vooral als men het druppeltje alcohol door een sterk vergrootend optisch systeem gaat bekijken.

Bij honden verkrijgt men zulke sterke uitslagen, dat men een capillair met wijd lumen moet nemen, om te beletten, dat de alcoholdruppel telkens uit de capillair gestooten wordt.

Hiermede is het probleem van de bloedsdrukmeting bij konijnen evenwel niet opgelost.

Het bezwaar, dat de oscillometrische bloedsdrukmeting bij de mensch steeds aankleeft, hebben wij hier in versterkte mate. De druk wordt alleen in het midden van de manchet direct op de arterie overgeplant (zie figuur). Wanneer in het midden de druk hooger is dan de systolische bloedsdruk en dus het doorgaan van de polsgolf belet

wordt, werkt aan de kanten alleen de loodrechte component van dezelfde kracht, die in het midden direct op de arterie werkt. Bij iedere polsslag zal het bloed een eind onder de manchet indringen, om eerst dicht bij het midden te worden gestuit. De fout is grooter, naarmate de weeke deelen dikker zijn en de manchet slechter aansluit (GALLAVARDIN blz. 121). Bovendien heeft het instroomende bloed kinetische energie, welke het mededeelt aan de lucht in de manchet; iets wat de schommelingen bij een druk boven den systolischen bloedsdruk nog versterkt.

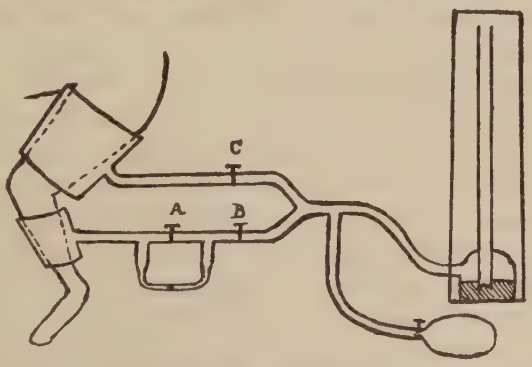


Dat dit bezwaar niet alleen theoretisch is, doch ook voor de praktijk van belang, bleek mij ten duidelijkste. Zelfs als ik den druk in de manchet tot 300 mM. Hg. oppompte bleef het druppeltje duidelijke rythmische schommelingen vertoonen. Bij het dalen van den druk in de manchet worden de schommelingen zeer geleidelijk grooter.

Men kan dus nooit het moment vaststellen, dat de druk in de manchet gelijk is aan den systolischen bloedsdruk. De eenige manier om deze fout grootendeels te ondervangen is het gebruik van een zeer precies sluitende manchet (zooals KOLLS bij zijn honden gebruikt).

Een manchet, die bij alle dieren goed sluit, is niet te verkrijgen. Maar zelfs het vervaardigen van een manchet, die maar bij één hond of konijn behoorlijk paste, is mij niet mogen gelukken.

Daar ik er aan wanhoopte om met de oscillometrische methode ooit betrouwbare resultaten te krijgen, heb ik getracht het uiterst gevoelige toestelletje van PAL (32) te gebruiken om pletysmographisch het doorgaan van den bloedstroom in een deel van de extremiteiten peripheer van de manchet vast te stellen. Daartoe bracht ik onder de eerste manchet nog een tweede manchet aan,



die de rest van de poot vrijwel geheel omgeeft. In de buis, die deze onderste manchet met den manometer verbindt, wordt het toestelletje van PAL ingeschakeld. De verdere opstelling blijkt uit de figuur. Bij bloedsdrukmeting wordt eerst kraan *C* gesloten, *A* en *B* geopend. Dan wordt de onderste manchet opgepompt, tot een druk boven den systolischen bloedsdruk. Nu wordt *B* gesloten en *C* geopend en ook de bovenste manchet wordt snel tot boven den systolischen bloedsdruk opgepompt. Daarna wordt *C* weer afgesloten en *B* geopend. Men laat nu de druk in de onderste manchet zakken tot ongeveer 20 m.M. Hg.; kraan *A* en *B* worden nu gesloten, *C* geopend, zoodat de bovenste manchet met de manometer verbonden is. Hierbij moet men zorg dragen, dat de druk in deze manchet nog boven de systolische bloedsdruk is.

Dan laat men langzaam den druk dalen. Op het moment, dat de systolische bloedsdruk hooger wordt dan de druk in de manchet, stroomt het bloed in de peripherie van den poot. Direct wordt dit door het alcoholdruppeltje in het capillair aangegeven. Door de druk in de bovenste manchet weer snel te verhoogen en opnieuw langzaam te laten zakken, kan men eenige malen achtereen de bloedsdruk bepalen. De verplaatsing van den alcoholdruppel bij het instroomen van het bloed is bij de proeven met de honden zeer duidelijk. Direct beweegt de druppel zich met schokjes in de richting van kraan *B*. Bij konijnen is de verplaatsing ook duidelijk genoeg; de schokjes zijn hier meest enkel met een loupe te zien.

De methode is zoo gevoelig, dat de bloedsdruk bij konijnen tot op 2 mM. Hg. nauwkeurig bepaald kan worden. Verhoogt men op het moment, dat de alcoholdruppel gaat bewegen de druk in de bovenste manchet slechts enkele millimeters, dan houdt de beweging dadelijk op. De uiterste gevoeligheid van de alcoholdruppel heeft ook nadeelen en wel, dat geringe veranderingen van temperatuur reeds zulk een drukverandering in de onderste manchet geven, dat het alcoholdruppeltje in sterke beweging komt. Men moet daarom na het aanbinden van de manchet even wachten, voor men de bepalingen begint. Ik verrichtte de bloedsdrukmeting altijd zonder eenige hulp. Het konijn werd in een hangmatje opgehangen waar de pooten uitsteken. Deze worden met zachte trekkracht, door stevige banden, die aan de tafel onder de hangmat bevestigd zijn, gestrekt gehouden. Het dier kan bij pogingen om zich te bevrijden niet veel kwaad doen.

De manchet legde ik om een achterpoot; hier heeft men de meeste

ruimte om 2 manchetten van voldoende breedte achter elkaar om den poot te bevestigen, zonder dat zij elkaar aanraken.

De bepalingen kunnen betrekkelijk vlug gedaan worden. Het bevestigen van de manchetten en het ophangen van het konijn duurt ± 10 minuten, maar dan is men ook in een oogenblik met de bepaling klaar.

Toen ik met verschillende manchetten een aantal konijnen herhaaldelijk onderzocht had, kwam ik tot de ontdekking, dat de breedte van de bovenste manchet de verkregen getallen op overwegende wijze beïnvloedt.

Als voorbeeld diene de volgende proef:

Bij een konijn worden in een uur tijd een groot aantal bepalingen gedaan. Eerst met een manchet van 8 c.M. breedte, toen met een van 10½ c.M., daarna met een van 6 c.M. en ten slotte weer met de eerste van 8 c.M. breedte.

Waarden bij de	1e	reeks	bepalingen:	145,	154,	149,	144,	150.
„ „ „	2e	„	„	90,	92,	87,	91,	80.
„ „ „	3e	„	„	184,	195,	190,	203,	200.
„ „ „	4e	„	„	150,	154,	148,	151,	158.

Ieder getal is het gemiddelde van 3 korten tijd na elkaar verkregen waarden.

Ook kreeg ik soms met dezelfde manchet, bij eenzelfde konijn op verschillende dagen zulke uiteenloopende waarden, dat het niet meer als het gevolg van de physiologische schommelingen van den bloedsdruk verklaard kan worden. Door de manchet zoo te verbeteren, dat deze steeds op dezelfde wijze om den poot bevestigd was, kon ik de fout wel sterk verminderen, maar het groote verschil in uitkomsten met verschillende manchetten bleef bestaan.

Deze resultaten behoeven geen verwondering te wekken. Het is reeds lang bekend dat bij de bloedsdrukmeting van den mensch de manchetbreedte grooten invloed heeft. Indien men om den eenen arm een manchet legt van 6 c.M. breedte, om de andere een, die 15 c.M. breed is, dan zal men aan den kant waar de smalste manchet is een waarde vinden die ± 30 % hooger is (GALLAVARDIN (17) blz. 26). Als de manchet slecht aansluit is het verschil nog grooter.

Ook bij de auscultatorische methode voor honden volgens ALLEN ondervond ik den grooten invloed van de manchetbreedte. Bij een zelfden hond, die geheel aan het onderzoek gewend was en hierbij dikwijls rustig lag te slapen, vond ik met een manchet van 12 c.M.

breedte een bloedsdruk van ± 130, bij een manchetbreedte van 7 c.M. schommelde deze tusschen 210 en 180. Ook verder kon de methode van ALLEN mij niet geheel bevredigen.

Als men bij den mensch den bloedsdruk auscultatorisch bepaalt, hoort men niets, wanneer de druk in de manchet boven den systolische bloedsdruk is; zoodra de druk in de manchet zoover is gedaald, dat de bloedstroom doorgaat, hoort men zachte tonen, die bij verdere drukvermindering spoedig sterker worden.

Bevindt zich, zools bij de methode van ALLEN, de stethoscoop onder de manchet, dan hoort men ook wanneer de bloedstroom nog niet doorgaat reeds tonen synchroon met de pols, die bij vermindering van de druk steeds luider worden. Door de methode van ALLEN te combineeren met de pletysmographische met het toestelletje van PAL kon ik vaststellen, dat de tonen plotseling veel luider werden op het moment, dat het alcoholdruppeltje aantoonde, dat de bloedstroom doorging. Dit was soms heel duidelijk, zoodat men ook zonder pletysmographische contrôle het moment scherp kon vaststellen, soms ook was het sterker worden van de tonen zoo geleidelijk, dat men eigenlijk niet precies de systolische bloedsdruk kon bepalen.

In dit geval verliest dus de auscultatorische methode een van de groote voordeelen boven de oscillometrische, n.l. het tot op enkele m.M. Hg. nauwkeurig bepalen van de druk, die juist het doorgaan van het bloed tijdens de systole belet.

Het is mogelijk, dat de slechte resultaten moeten worden toegeschreven aan het feit, dat de manchetten, die ik gebruikte, niet goed pasten. Als rubberzak deed dienst een rubber speelgoedbeestje, dat zoo werd opgevouwen, dat het juist in een linnen omhulsel van de gewenschte lengte en breedte paste. Het geheel werd op stevig wasdoek bevestigd.

Door ALLEN wordt over zijn manchet geen enkele bijzonderheid vermeld. Ook zegt hij niets over den invloed van de breedte der manchet op de gevonden waarden. KOLLS verkreeg de gunstige resultaten alleen door het gebruik van een manchet, die buitengewoon goed aansloot. De onderzoekers, die werkten volgens de methode van LEERSUM, deelen ook weinig mede over de manchet, die zij gebruikten, ook wordt niet gewaagd over den invloed der manchetbreedte op de resultaten.

JANEWAY heeft waarschijnlijk wel moeilijkheden gehad, wanneer hij de manchet om den achterpoot bevestigde, anders had hij zijn

bepalingen niet gedaan aan den voorpoot, waar de arteriën zooveel moeilijker te palpeeren zijn.

Bij v. Eweyk en Schmidtmann vinden wij, dat de bepalingen pas betrouwbare uitkomsten gaven, toen deze niet meer aan den achterpoot maar aan den voorpoot werden gedaan.

Het schijnt dus, dat dezelfde moeilijkheden, die ik tegenkwam, ook door anderen ondervonden werden, al is daarover niet uitgeweid. Indien het Allen en Kolls inderdaad gelukt is manchetten te krijgen, die zoo goed om de achterpoot aansluiten, dat 1 c.M. verschil in breedte geen noemenswaardigen invloed uitoefent op de resultaten en ook het meer of minder stevig bevestigen ervan de uitkomsten niet sterk verandert, dan zal met deze manchetten ook de pletysmographische methode betrouwbare resultaten geven. Wij hebben dan een bloedsdrukmethode, die ook bij konijnen toe te passen is, welke snel en zonder bezwaar een onbeperkt aantal malen per dag, gedurende langen tijd kan worden verricht.

LITERATUUR.

1 Allen. Auscultatory estimation of bloodpressure in dogs. J. Metabolic Research 4 : 431, 1923.

2 Anderson. Demonstration of an instrument for taking repeated bloodpressures in rabbits, with report of some experiments. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 20 : 295, 1923.

3 Anderson. The relation of bloodpressure to the amount of renal tissue. J. Exp. Med. 21 : 1, 1925.

4 Anderson. Experimental renal insufficiency. Arch. Int. Med. 37 : 297, 1926.

5 Behrens. Zur Methodik der unblutigen Blutdruckmessung beim Kaninchen. Pflügers Arch. 212 : 372, 1926.

6 Biasotti. Détermination non sanglante de la pression artérielle chez le chien. Cpt. rendus de la Soc. de Biol. 97 : 597, 1927.

7 Cash. Study of the bloodpressure following reduction of renal substance. Johns Hopkins Hosp. Bull. 35 : 168, 1924.

8 Cohn and Levy. A modification of van Leersums bloodless method for recording bloodpressures in animals. J. Exp. Med. 32 : 351, 1920.

9 Dake. Beiträge zur Kenntnis der akuten Nephropathien durch Bakterientoxine. Mitt. a. d. Path. Instit. der Kaiserl. Univers. zu Sendai. Bd 2, h. 3 : 435, 1926.

10	Deicke. Beobachtungen an Kaninchen mit künstlicher Cholesterinzufuhr.	Krankheitsforschung 3 : 399, 1926.
11	Dominguez. The systolic bloodpressure of the normal rabbit measured by a slightly modified van Leersum method.	J. Metabolic Research 6 : 123, 1924.
12	Dominguez. The systolic bloodpressure of the normal rabbit measured by a slightly modified van Leersum method.	J. Exp. Med. 46 : 443, 1927.
13	Dominguez. Experimental atherosclerosis and bloodpressure in the rabbit.	J. Exp. Med. 46 : 464, 1927.
14	Eweyk von und Schmidtmann. Zur Methodik der Blutdruckmessung beim Kaninchen.	Virch. Arch. 236 : 420, 1922.
15	Fahr. Beiträge zur experimentellen Atherosclerose unter besonderer Berücksichtigung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Nebennierenveränderungen und Atherosclerose.	Verhandl. D. Path. Geselsch. 15 : 234, 1912.
16	Fursenko. Ueber die Granulafärbung mit α Naphtol-Dimethyl p. Phenylendiamin.	Centralbl. f. Allg. Path. u. Path. Anat. 22 : 97, 1911.
17	Gallavardin. La tension artérielle en clinique.	1920.
18	Gierke von. Herstellung von Dauerpräparaten mit Oxydasereaction.	Centralbl. f. Allg. Path. u. Path. Anat. 27 : 313, 1916.
19	Gräff. Eine Anweisung zur Herstellung von Dauerpräparaten bei Anwendung der Naphtolblauw-Oxydasereaction mit einigen Bemerkungen zur Theorie und Technik der Reaction.	Centralbl. f. Allg. Path. u. Path. Anat. 27 : 323, 1916.
20	Hung See Lu. Ueber eine Methode zur Darstellung der Basalmembran.	Virch. Arch. 240 : 355, 1923.
21	Janeway. A modification of the Riva Rocci method of determining bloodpressure for use on the dog.	Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 4 : 108, 1908.
22	Janeway. Note on the bloodpressure changes following reduction of the renal arterial circulation.	Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 4 : 109, 1908.
23	Kolls. An indirect method for the determination of bloodpressure in the unanesthetized dog.	J. Pharm. & Exp. Ther. 15 : 443, 1920.
24	Kolls and Cash. The bloodpressure in the unanesthetized dog.	Johns Hopkins Hosp. Bull. 34 : 49, 1923.

25 Kuraya. Acta Scholae Med. Kioto. 6, H. 3 : 373, 1924. geref. door Behrens.

26 Leersum van. Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren. Pflügers Arch. 142: 377, 1911.

27 Mc Ennery, Meyer and Ivy. Studies on nephritis; physiologic and anatomic changes following temporary ischemia of kidneys. J. Lab. a. Clin. Med. 12 : 349, 1927.

28 Mc Gregor. A bloodless method for taking repeated bloodpressure readings in laboratory animals. Am. J. Path. 3 : 516, 1927.

29 Möllendorf von. Einige Beobachtungen über den Aufbau des Nierenglomerulus. Ztschr. f. Zellf. u. Micr. Anat. 6 : 441, 1927.

30 Nuzum, Seegal, Garland and Osborn. Arteriosclerosis and increased bloodpressure: Experimental production. Arch. Int. Med. 37 : 732, 1926.

31 Ohmori. Bedeutung der Membrana propria der Glomerulusschlingen in der Nierenpathologie. Virch. Arch. 234 : 53, 1921.

32 Pal. Ein Sphygmoscop zur Bestimmung des Pulsdruckes. Zentralbl. f. Inn. Med. 5 : 121, 1906.

33 Pässler und Heineke. Versuche zur Pathologie des Morbus Brightii. Verhandl. D. Path. Ges. 9 : 99, 1905

34 Pelger. Iets over de zoogenaamde acute myeloiede leucaemie. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 69 II, 828, 1925.

35 Schmidtmann und Hüttich. Die Bedeutung der Gefäszwandreaction für die Arteriosclerose. Virch. Arch. 267 : 600, 1928.

36 Squier. Simple apparatus for repeated bloodpressure determinations in rabbits. J. Lab. & Clin. Med. 13 : 279, 1927.

37 Squier and Bach. Experimental hypotension in rabbits. Arch. Int. Med. 41 : 79, 1928.

38 Strassmann. Zur Technik der Oxydase reaction. Centralbl. f. Allg. Path. u. Path. Anat. 20: 577, 1909.

39 Straub. Bestimmung des Blutdruckes. (Direkte und indirekte Methoden). Handb. der Biol. Arbeitsmeth. Lief. 75, 1922.

40 Terwen. Een toestel voor de quantitatieve bepaling van kleine hoeveelheden ureum. Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 64 II, 875, 1920.

41 Töllde. Hypercholesterinämie, Blutdruck und Gefäszveränderungen im Tierversuch. Zieglers Beitr. 77 : 61, 1927.

42 Tregubow. Ueber das Verhalten des Blutdruckes bei Kaninchen mit experimenteller Hypercholesterinaemie. Krankheitsforschung 6 : 77, 1928.

43 Westphal. Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes. Experimentellen Erzeugung von arteriellem Hochdruck durch Cholesterinfutterung beim Kaninchen. Ztschr. f. Klin. Med. 101 : 558, 1925.

HOOFDSTUK VII

CONCLUSIES.

Op grond van de bestudeering van de literatuur zouden wij de volgende conclusies willen trekken.

1°. De pathologisch-anatomische kenmerken van de acute diffuse glomerulo-nephritis van den mensch zijn, voor zoover het de zware vormen betreft, voldoende bestudeerd, zoodat een zekere diagnose kan worden gesteld op grond van het pathologisch-anatomisch onderzoek. De klinische diagnose is niet altijd met zekerheid te stellen, wanneer de patiënt tevens lijdende is aan een ernstige infectieziekte; zelfs niet als het zware gevallen van glomerulo-nephritis betreft.

2°. De lichte glomerulo-nephritis is klinisch veel beter bestudeerd dan pathologisch-anatomisch. Goede beschrijvingen van het histologisch onderzoek van lichte vormen van met zekerheid vastgestelde diffuse glomerulo-nephritiden ontbreken tot nu toe. In de medegedeelde gevallen is de beschrijving onvolledig en ontbreken goede afbeeldingen, zoodat wij niet zeker zijn, dat de afwijking diffuus was. Wij moeten er ons goed van bewust zijn, dat het anatomisch beeld van de gunstig verloopende glomerulonephritis, zooals deze gewoonlijk bij onze patiënten voorkomt, niet bekend is. Het is te verwachten, dat de anatomische veranderingen als regel minder zwaar zullen zijn, als in de gevallen, die zoo ernstig waren, dat de nierafwijkingen den dood van den patiënt veroorzaakten en dus voor het pathologisch-anatomisch onderzoek toegankelijk werden. De zekere anatomische diagnose van acute glomerulo-nephritis in lichten graad zal alleen te stellen zijn door nauwkeurige vergelijking met normale nieren en door de geringe quantitatieve afwijkingen door meting en telling vast te leggen.

3°. Het is zeker, dat er diffuse en haardvormige glomerulonephritiden voorkomen. Een onderscheid op grond van de klinische verschijnselen is tot nu toe niet mogelijk. De criteria, die hiervoor worden aangegeven (het al of niet aanwezig zijn van een

bloedsdrukverhooging en het voorkomen van bacteriën in de urine) missen den steun van een vergelijkend klinisch-pathologisch-anatomisch onderzoek.

4°. Voor de beoordeeling van de glomerulo-nephritis van proefdieren is het pathologisch-anatomisch onderzoek het belangrijkst. Het klinisch onderzoek heeft veel minder beteekenis, vooral omdat wij voorloopig niet over een goede methode voor de bepaling van den bloedsdruk bij konijnen en honden beschikken. Voor die gevallen, waar de nephritis ontstaat tijdens een infectie-ziekte, heeft het klinisch onderzoek nog minder waarde (zooals bij onze kunstmatige streptococcen-infecties).

5°. Omtrent de aetiologie en de pathogenese van de glomerulonephritis van den mensch beschikken wij niet over voldoende gegevens. Het staat wel vast, dat een groot aantal gevallen ontstaan in aansluiting aan streptococcen-infecties. Meestal treedt de glomerulo-nephritis niet direct in aansluiting aan de infectie op, doch liefst 1½ tot 3 weken na het begin hiervan. Dikwijls ontstaat de glomerulo-nephritis juist dan, als in dit tijdperk de infectie weer opvlamt.

Deze feiten pleiten er voor, dat de nephritis bij voorkeur ontstaat door de inwerking van bacteriën (meestal streptococcen) op een organisme, dat door een vooraf gaande infectie met dezelfde microorganismen is gesensibiliseerd.

6°. Over den bouw van de normale glomerulus is nog geen eenstemmigheid bereikt. Vrijwel op ieder punt worden tegenstrijdige meeningen verkondigd. De juiste kennis van den bouw van de normale glomerulus is noodzakelijk om met zekerheid de aanwezigheid van een lichte glomerulitis vast te stellen.

7°. De talrijke pogingen om een experimenteele diffuse glomerulo-nephritis bij proefdieren te verwekken door het toedienen van vergiften hadden slechts negatieve resultaten.

Alleen Suzuki kon met slangengif glomerulusveranderingen krijgen, die in vele opzichten overeenkomen met die bij de glomerulo-nephritis bij den mensch.

Zeer talrijk waren de pogingen om met bacteriën of hunne producten een diffuse glomerulo-nephritis te verwekken. Ook hierbij was het resultaat vrijwel altijd negatief. Alleen Kuczynski en ook Bell, Hartzell en Clawson konden door herhaalde injecties van streptococcen bij proefdieren glomeruluslaesies verwekken, die veel gelijken op die van de glomerulo-nephritis bij den mensch.

De beschrijving is echter niet duidelijk genoeg om uit te sluiten, dat hier een haardvormige en niet een diffuse glomerulitis in het spel was. Verder slaagden DOMAGK en NEUHAUS er in, door herhaalde injecties van staphylococcen in de nierarterie afwijkingen te verwekken, die dicht komen bij dat, wat bij de menschelijke nephritis gezien wordt. Ook volgens de meening van de onderzoekers zelf stemmen zij er toch niet geheel mee overeen.

8°. Bij de meeste dieren, o.a. bij honden en konijnen is het voorkomen van een acute diffuse glomerulo-nephritis aangetoond. Bij de vleeseheters is de interstitieele lymphocytaire nephritis zeer frequent. Wij moeten oppassen, dat wij bij het onderzoek van hondennieren met interstitieele nephritis een glomerulitis niet over het hoofd zien.

Onze eigen onderzoekingen leidden tot de volgende resultaten:

1°. De normale bouw van den glomerulus kan met voordeel bestudeerd worden in dunne coupes (2 μ) van nierweefsel, dat door koken gefixeerd is (volgens de methode van HUNG SEE LU). Een beschrijving van den normalen bouw van den glomerulus wordt gegeven op grond van de bestudeering van deze praeparaten. Op de photographische afbeeldingen zijn vele bijzonderheden van den bouw van den glomerulus duidelijk te zien.

2°. Van 23 konijnen, die herhaaldelijk met roodvonkstreptococcen werden ingespoten, eerst met kleine hoeveelheden gedoode, later met groote hoeveelheden levende roodvonkstreptococcen, stierven er 7 *met*, doch waarschijnlijk niet *door* een acute diffuse glomerulo-nephritis.

3°. Van 4 honden, die herhaaldelijk met roodvonkstreptococcen ingespoten werden, kreeg er één een glomerulo-nephritis, gecompliceerd door interstitieele lymphocytaire nephritis.

4°. Van 10 honden, die één maal met een groote dosis roodvonkstreptococcen ingespoten waren, stierven er 3. Bij de sectie werd bij alle een acute interstitieele nephritis gevonden, doch aan de glomeruli waren geen afwijkingen.

5°. De diagnose diffuse glomerulo-nephritis werd slechts gesteld na pathologisch-anatomisch onderzoek, op grond van nauwkeurige vergelijking met normale nieren en ook door quantitatief de afwijkingen van het normale te bepalen. Voor het histologisch onderzoek werden steeds praeparaten van 2 μ dik vervaardigd.

Hoewel de glomerulo-nephritis van onze proefdieren in geen van de gevallen zoo zwaar was als die bij menschen, welke aan hun nierziekte stierven, kon op deze wijze de diagnose toch met zekerheid gesteld worden.

6°. Bij 6 van de 7 konijnen en bij de hond, waarbij tijdens onze proeven diffuse glomerulo-nephritis optrad, konden na den dood haemolytische streptococcen uit het bloed gekweekt worden. Bij het histologisch onderzoek werden bij 3 konijnen veel streptococcen in de glomeruli gevonden; bij de 5 andere proefdieren werden geen coccen in de glomeruli gezien. Het voorkomen van coccen in het bloed en in de glomeruli sluit niet in, dat de glomerulusveranderingen door directe bacteriewerking en niet door de circuleerende bacteriegiften veroorzaakt zijn.

7°. Ook de nieren van 2 honden, waarbij in het pathologisch-anatomisch instituut van de veterinaire Hoogeschool te Utrecht de diagnose glomerulo-nephritis was gesteld, werden op dezelfde wijze onderzocht.

8°. Er bestaan een groot aantal methoden van indirecte bloedsdrukbepaling bij kleine laboratoriumdieren. Zij hebben alle groote fouten. De methode van Copp en Mark, een auscultatorische methode, die bij honden toe te passen is, heeft misschien nog de minste bezwaren.

Een van de voornaamste oorzaken van wisselende uitkomsten bij de bloedsdrukbepaling van kleine dieren is de groote invloed, dien het aansluiten en de afmeting der manchet op de verkregen uitkomsten heeft. Door de meeste onderzoekers is hiermede geen rekening gehouden.

Een beschrijving wordt gegeven van een nieuwe methode voor bloedsdrukmeting bij konijnen en honden, die snel en nauwkeurig kan worden uitgevoerd. De vorm, de grootte en het aansluiten van de manchet hadden hierbij ook een grooten invloed op de verkregen uitkomsten.

Eerst als het lukt een manchet te vervaardigen, die nauwkeurig om den conischen poot van de proefdieren sluit, zal de methode voor practische toepassing in aanmerking komen.

BESCHRIJVING VAN DE AFBEELDINGEN.

De coupes, waarvan de afbeeldingen gemaakt zijn, zijn vervaardigd volgens de in hoofdstuk VI beschreven techniek. De dikte van de coupes was, behalve voor afb. 3 en afb. 22 steeds 2 μ (voor afb. 3 was de dikte 1μ, voor afb. 22 10 μ). Alle coupes zijn gekleurd met haemateine-eosine op de wijze als op blz. 183 is aangegeven.

Afbeelding 1 en 2.
Fixatie door koken. Vergrooting 520 ×.
Afb. 1 en 2 zijn opvolgende coupes van een serie.
Normale menschenglomerulus. (Sectie No. 9781).

Op het bovengedeelte van de photo's ziet men het verwijde uiteinde van het vas afferens in de glomerulus intreden. De capillairen, waarvan de membranae propriae sterk gekleurd zijn, (kookfixatie), ontspringen direct uit het vas afferens.

Vooral door het beeld van beide coupes te vergelijken, ziet men hoe rijkelijk de glomeruluscapillairen zich vertakken. Men ziet 2 capillairen, even nadat zij uit het vas afferens ontsprongen zijn, anastomoseeren.

De capillairen, die een wijd lumen hebben, zijn evenals het vas afferens met bloed gevuld (op de photo's als wat wolkige massa te zien).

Afbeelding 3.
Fixatie in Müller-formol bij 37°. Vergrooting 520 ×. Dikte van de coupe 1 μ.
Normale menschenglomerulus. (Sectie No. 9781).

Deze photo demonstreert, dat de capillairen, (die men hier bijna overal door het donkere lijntje van de membranae propriae begrensd ziet), in een structuurlooze massa met kernen liggen. Waarschijnlijk bevinden zich in deze massa nog gecollabeerde capillairen en zijn de kernen er in voor een deel endotheelkernen.

De epitheel(dekcel)kernen, die men met zekerheid door hun ligging als zoodanig kan herkennen, hebben een wat grootere blazige kern.

De ijle fijnkruimelige massa, waarmee de capillairen gevuld zijn, is op de photo maar op enkele plaatsen te zien. De roode bloedlichaampjes die hier verspreid tusschen liggen, kunnen op de photo niet van endotheelkernen onderscheiden worden. Hierdoor lijkt de glomerulus te kernrijk.

Afbeelding 4.
Fixatie in Müller-formol bij 37°. Vergrooting 520 ×.
Normale konijnenglomerulus (konijn XIX).

Men ziet de kwabjes van de glomerulus afzonderlijk liggen. De kwabjes worden gevormd door een aantal met elkaar verbonden capillairen. De membranae propriae hiervan zijn minder duidelijk als bij de menschenglomerulus (afb.3). De capillairen zijn geheel met roode bloedlichaampjes gevuld (op de photo niet duidelijk als zoodanig te herkennen).

Alle endotheelkernen hebben eenzelfde aspect; ze zijn klein, massief en rond. De epi heel(dekcel)kernen zijn grooter, zij zijn ovaal en minder intensief gekleurd; ook zij verschillen onderling weinig.

Om de endotheelkerntjes kan men nergens een plasmazoompje waarnemen.

Afbeelding 5.
Fixatie in Müller-formol bij 37°. Vergrooting 520 ×.
Glomerulus van konijn 9.

De coupe is zoo gemaakt, dat het vas afferens, dat van rechts in de glomerulus indringt, op lengtedoorsnede getroffen is.

Reeds bij den eersten blik valt het verschil met afb. 4 op.

De capillairen liggen bijna alle wijd open en bevatten een donker gekleurde kruimelige massa, die zich meestal langs de wanden heeft afgezet; het midden van het lumen is vaak geheel leeg („Blähung").

De endotheelkernen zijn voor een groot deel blazig en grooter dan normaal, onderling sterk verschillend in vorm, grootte en dichtheid van het chromatinenet. Om het meerendeel van deze kernen bevindt zich een plasmazoompje, dat soms heel breed is en soms slechts even te onderscheiden.

Roode bloedlichaampjes (op de photo niet duidelijk te herkennen) vindt men slechts in enkele capillairen. Sommige lumina worden grootendeels gevuld door cellen met groote blazige kernen en breede plasmazoomen.

Ook het lumen van het vas afferens wordt bijna geheel door dergelijke cellen ingenomen.

Afbeelding 6.
Fixatie in Müller-formol bij 37°. Vergrooting 520 ×.
Glomerulus van konijn 9.

Even als bij afb. 4 gaat de coupe door de vaatpool.

Aan den onderkant van de photo ziet men het vas efferens, waarvan het lumen geheel wordt afgesloten door een aantal groote cellen.

Ook hier zien wij de sterke verwijding van de lussen, zonder dat deze bloed bevatten; de sterke kernpolymorphie en de breede plasmazoomen om sommige endotheelkernen.

Afbeelding 7.
Fixatie in 10 % formaline. Vergrooting 710 ×.
Normale konijnenglomerulus (konijn XVIII).

De photo is van een van de grootste en meest kernrijke glomerulusdoorsneden, die men in de coupes van konijn XVIII vindt.

De capillairen zijn geheel met roode bloedlichaampjes gevuld (op de photo meestal een egale massa en slechts in enkele capillairen als bloedlichaampjes te herkennen) en liggen alle open.

Heel duidelijk is het verschil tusschen de ronde massieve endotheelkernen en de epitheel(dekcel)kernen, die blazig zijn, ovaal van vorm en grooter van afmeting. Alle endotheel- en alle epitheelkernen hebben onderling hetzelfde aspect.

Op de enkele plaatsen, waar de capillairinhoud zich van de endotheelcellen heeft teruggetrokken, ziet men dat de kernen naakt in het lumen liggen, er is geen plasmazoom om te herkennen.

Afbeelding 8.
Fixatie in 10 % formaline. Vergrooting 710 ×.
Glomerulus van konijn 9.

De photo is van een groote, doch lang niet de grootste en kernrijkste glomerulus uit de coupe.

Door vergelijking met afb. 7 ziet men hoe sterk de glomeruli van konijn 9 veranderd zijn.

De capillairen zijn heel sterk verwijd. In de lumina vindt men groote onregelmatig gevormde kernen met breede plasmazoomen. Verder ziet men in de capillairen kruimelige massa. Waarschijnlijk hebben de groote cellen een deel van de lumina eerst geheel opgevuld, doch hebben zij zich door de inwerking van de verschillende chemicaliën van de wanden teruggetrokken.

Ook die capillairen, waarin men geen cellen ziet, bevatten geen bloed. In de geheele glomerulusdoorsnede zijn maar 6 roode bloedlichaampjes (op de photo niet van de tangentiaal aangesneden kernen te onderscheiden).

De leucocyten (6 in deze glomerulusdoorsnede), in het praeparaat kenbaar aan de eosinophiele korrels, zijn op de photo niet gemakkelijk te herkennen.

Afbeelding 9.
Fixatie in Müller-formol bij 37°. Vergrooting 520 ×.
Normale konijnenglomerulus (konijn XIX).

Deze photo, die wij ter vergelijking tusschenvoegen, geeft weer hetzelfde beeld als afb. 4.

De glomeruluscapillairen zijn geen van alle bijzonder wijd; zij zijn met bloed gevuld (op de photo in de meeste capillairen een egale massa en niet als bloed te herkennen). De endotheelkernen zijn rond en massief gekleurd. Zoowel endotheel- als epitheelkernen vertoonen onderling weinig verschillen.

Daar waar de capillairinhoud zich van de endotheelkernen heeft teruggetrokken, bleek het, dat de plasmazoomen die om deze kernen voorkomen, heel smal zijn. Zij zijn dan ook te smal om op de photo zichtbaar te worden.

Afbeelding 10.
Fixatie volgens KAISERLING. Vergrooting 520 ×.
Glomerulus van konijn 2.

Duidelijk is het onregelmatige kernbeeld. In plaats van de kleine ronde endotheelkerntjes vindt men grootere onregelmatig gevormde kernen.

De capillairlumina liggen wijd open, doch zijn niet bijzonder wijd. Zij bevatten slechts enkele roode bloedlichaampjes (op de photo slechts flauw gekleurd en niet als zoodanig te herkennen).

De kernrijkdom is in vergelijking met de glomerulusdoorsneden van konijn XVIII en XIX in het oog springend.

De plasmazoom, die om nagenoeg alle endotheelkernen te breed is, is op de photo slechts om een deel van de endotheelkernen duidelijk te onderscheiden. Ook hier lijkt het, of sommige lumina geheel door één of meer cellen gevuld waren, doch dat het celplasma zich van de wanden heeft teruggetrokken (bijv. het capillair even links van het midden).

De 7 leucocyten, die in deze coupe voorkomen en die mede de kernrijkdom veroorzaken, zijn op de photo niet als leucocyten te herkennen, enkele lijken op eenige dicht bij elkaar liggende kernfragmenten, de andere zijn niet van de endotheelcellen te onderscheiden.

Afbeelding 11.
Fixatie volgens KAISERLING. Vergrooting 520 ×.
Glomerulus van konijn 4.

De afwijking die hier het sterkste uitgesproken is, is de „Blähung". Wij zien de capillairen wijd open en gevuld met een korrelige donker gekleurde massa. Verder is er de karakteristieke kernpolymorphie. Het voorkomen van plasmazoomen om de endotheelkernen is duidelijk te zien in het vas afferens (rechts boven aan de glomerulus), waarvan het lumen bijna geheel door gezwollen endotheelcellen wordt gevuld.

Afbeelding 12.
Fixatie volgens KAISERLING. Vergrooting 520 ×.
Glomerulus van konijn 6.

De afwijkingen bij dit konijn waren niet zwaar. Alleen de „Blähung" is sterk uitgesproken. Nog veel endotheelkerntjes hebben het typische aspect behouden. Even onder het midden ziet men een kern haltervormig ingesnoerd. De beide uiteinden zijn scherp afgerond en kleuren zich zeer intensief. Wij houden dit voor een amitotische kerndeeling. (De langgerekte kern op afb. 7 bovenaan, die op de photo eenigszins op de hier afgebeelde kern lijkt, kan in 't praeparaat met zekerheid als leucocytenkern herkend worden).

Afbeelding 13.
Fixatie in 10 % formaline, nafixatie in Müller-formol bij 37°. Vergrooting 640 ×.
Glomerulus van konijn 8.

De capillairen van deze tangentiaal getroffen glomerulus zijn geheel gevuld door groote cellen met veel vacuolair plasma.

Afbeelding 14.
Fixatie volgens KAISERLING. Vergrooting 520 ×.
Glomerulus van konijn 15.

Alle capillairen liggen wijd, maar niet opvallend wijd open. Slechts enkele

bevatten bloed (niet op de photo te onderscheiden); de meeste zijn gevuld met een korrelige massa.

De endotheelkernen hebben hun typisch eenvormig aspect verloren. Het plasma, dat men om een groot aantal kernen aantreft, is zoo donker gekleurd, dat het op de photo niet van de meeste kernen te onderscheiden is. Hierdoor lijkt het, of deze kernen sterk vergroot zijn, maar geen plasmazoom hebben.

Afbeelding 15.
Fixatie door koken. Vergrooting 920 ×.
Normale konijnenglomerulus (konijn XVIII).

De coupe is zoo gemaakt, dat het begin van het vas efferens juist getroffen is (aan den onderkant van de photo).

De photo demonstreert duidelijk den invloed van de kookfixatie (vergelijk met afb. 7). De membranae propriae zijn sterk gekleurd, zoodat de uitbreiding van het vaatkluwen goed te volgen is.

Hoewel het niet mogelijk was om de geheele glomerulus in één vlak te krijgen en daardoor geheel scherp op de photo, ziet men, dat in deze praeparaten intra- en extracapillaire kernen goed te onderscheiden zijn.

De capillairen hebben een betrekkelijk wijd lumen. Alle wijd open capillairlumina zijn met bloed gevuld (het duidelijkst te zien aan het vas efferens). Duidelijk is het verschil tusschen de kleine massieve endotheel- en de grootere meer blazige epitheel(dekcel)kernen.

Afbeelding 16 en 17.
Fixatie door koken. Vergrooting 920 ×.
Glomeruli van konijn 5.

Het groote verschil met de glomerulus van afb. 15 is het groote aantal intracapillaire kernen. De capillairen zijn ongeveer even wijd, doch slechts enkele bevatten bloed. In plaats hiervan ziet men in de lumina dicht achter elkaar gerijde kernen liggen.

De leucocyten, die zeer sterk vermeerderd zijn, hebben kernen, welke zich minder intensief kleuren en minder compact protoplasma hebben. Op de photo's zijn zij hierdoor van de endotheelkernen te onderscheiden.

De endotheelkernen zijn grooter dan normaal en wat onregelmatig van vorm. Door het koken wordt het protoplasma altijd zeer sterk beschadigd. Over het voorkomen van plasma om de kernen kunnen deze afbeeldingen ons daarom niets leeren. De epitheel(dek)cellen hebben licht gezwollen kernen, doch zijn overigens normaal.

Het is duidelijk, dat de groote verandering de intracapillaire elementen betreft.

Afbeelding 18.
Fixatie in Müller-formol bij 37°, nafixatie in vloeistof van Müller. Vergrooting 520 ×.
Glomerulus van konijn 5.

Het beeld van deze glomerulus stemt geheel overeen met wat men na het bestudeeren van de afbeeldingen van de glomeruli in gekookt nierweefsel van dit konijn zou verwachten.

Er is geen „Blähung", de glomerulus is kernrijk, de kernen zijn polymorph. Duidelijk kan men om een aantal kernen een soms breeden plasmazoom waarnemen.

Albeelding 19.
Fixatie volgens KAISERLING. Vergrooting 520 ×.
Normale hondenglomerulus.
Een deel van de capillairen van deze groote glomerulus is dicht, waardoor de kernen dicht opeen komen te liggen en een indruk van kernvermeerdering verwekt wordt. De wijd open liggende capillairen (rechts aan de kapselruimte grenzend) bevatten bloed, dat op de photo echter niet duidelijk als zoodanig te herkennen is.
De endotheelkernen zijn klein, rond en massief. Er is geen kernpolymorphie. Plasmazoomen zijn om de endotheelkernen niet te herkennen.

Afbeelding 20.
Fixatie volgens KAISERLING. Vergrooting 520 ×.
Glomerulus van hond 2.
De kernen in de capillairen zijn blazig, onregelmatig van vorm en grooter dan normale endotheelkernen. Om deze kernen ziet men breede plasmazoomen. Een deel van de capillairen ligt wijd open. De verwijde lumina worden geheel door de groote gezwollen cellen gevuld (bijv. het wijd open capillair onder het midden).
Verder ziet men een sterke vermeerdering van de interstitiëele cellen. Ook om een deel van deze kernen kan men plasmazoomen waarnemen.

Afbeelding 21.
Fixatie in 20 % formaline bij 37°. Vergrooting 520 ×.
Glomerulus van een hond met spontane glomerulo-nephritis. (Sectie No. 5708, Path.-Anat. Lab. der Veterinaire Hoogeschool te Utrecht).
Door de fixatie bij 37° hebben de membranae propriae zich sterker dan gewoonlijk met haemateine gekleurd, en zijn in de meeste capillairwanden duidelijk te herkennen. De capillairlumina liggen betrekkelijk wijd open en zijn gevuld met een korrelige massa, die op de photo niet goed van het plasma van de endotheelkernen te onderscheiden is.
In de geheele glomerulus komt geen enkel rood bloedlichaampje voor.
De endotheelkernen zijn voor een deel vergroot, hebben een ijl chromatinenet en zijn door veel plasma omgeven. Het plasma van deze cellen heeft zich meestal niet van de vaatwanden teruggetrokken. Hierdoor zijn plasmazoomen als regel niet duidelijk te herkennen.

Afbeelding 22.
Fixatie in 20 % formaline bij 37°. Vergrooting 280 ×. Dikte van de coupe 10 μ.
Glomerulus van een hond met spontane glomerulo-nephritis. (Sectie No. A 465, Path.-Anat. Lab. der Veterinaire Hoogeschool te Utrecht).
De dikte van de coupe maakt de beoordeeling van de intracapillaire veranderingen moeilijk.

Aan het vaatkluwen valt de scherpe afscheiding van de kwabjes op. Tegenover de vaatpool bevindt zich langs de BOWMANsche kapsel een massa cellen in de vorm van een halve maan gerangschikt. De kapselholte is echter niet geheel volgewoekerd.

Afbeelding 23.
Fixatie in Müller-formol bij 37°. Vergrooting 440 ×.
Normale konijnenglomerulus (konijn XVIII).

Op deze afb. kan men een goeden indruk over de bloedvulling van de capillairen krijgen. Al de capillairen, die open zijn, bevatten roode bloedlichaampjes.

De endotheelkernen zijn klein, rond en sterk gekleurd. Om de endotheelkernen ziet men geen plasma. Vrijwel alle endotheelkernen hebben ditzelfde aspect.

De epitheel(dekcel)kernen zijn wat grooter, ovaal van vorm en minder intensief gekleurd. Zij liggen soms in, maar meestal aan de peripherie van een plasmamassa. Ook de epitheelkernen hebben alle hetzelfde aspect.

v. aff. = vas afferens.
e. = endotheelkern.
d. = dekcel(epitheel)kern.

Afbeelding 24.
Fixatie in 10 % formaline, daarna in Müller-formol. Vergrooting 440 ×.
Glomerulus van konijn 9.

De glomerulus op deze afb. vormt een scherp contrast met die op afb. 23. De capillairen zijn wijd, soms zeer wijd, en bevatten geen of slechts enkele roode bloedlichaampjes. In plaats hiervan ziet men in de lumina een kruimelige eiwitmassa of gezwollen cellen.

De endotheelkernen hebben hun typisch aspect verloren. Het meerendeel is vergroot en heeft een blazige kern; ook hebben zij de ronde vorm verloren. Om de meeste kan men een soms breeden plasmazoom waarnemen.

k = kapselruimte waarin een gestolde eiwitmassa.
c_1 = verwijd capillair, gevuld met gezwollen cellen met breede plasmazoomen.
c_2 = verwijd capillair; in het lumen, behalve gezwollen endotheelkernen, 2 leucocyten.
c_3 = verwijd capillair; in het lumen alleen eiwitneerslag. Om de ronde endotheelkerntjes een smal plasmazoompje te herkennen.

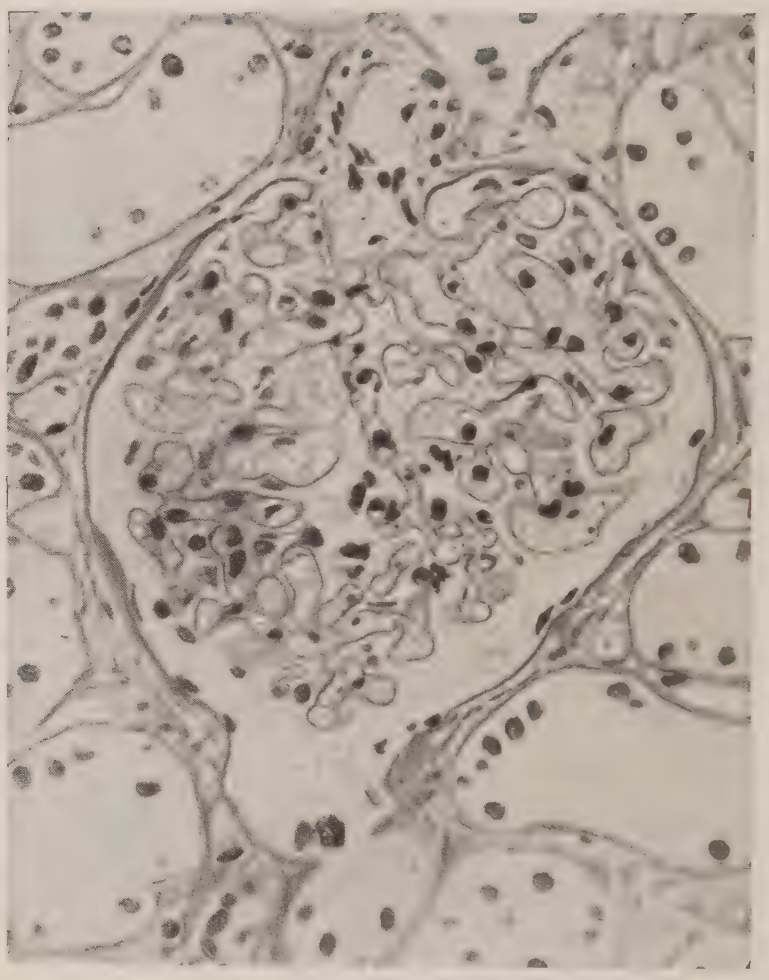
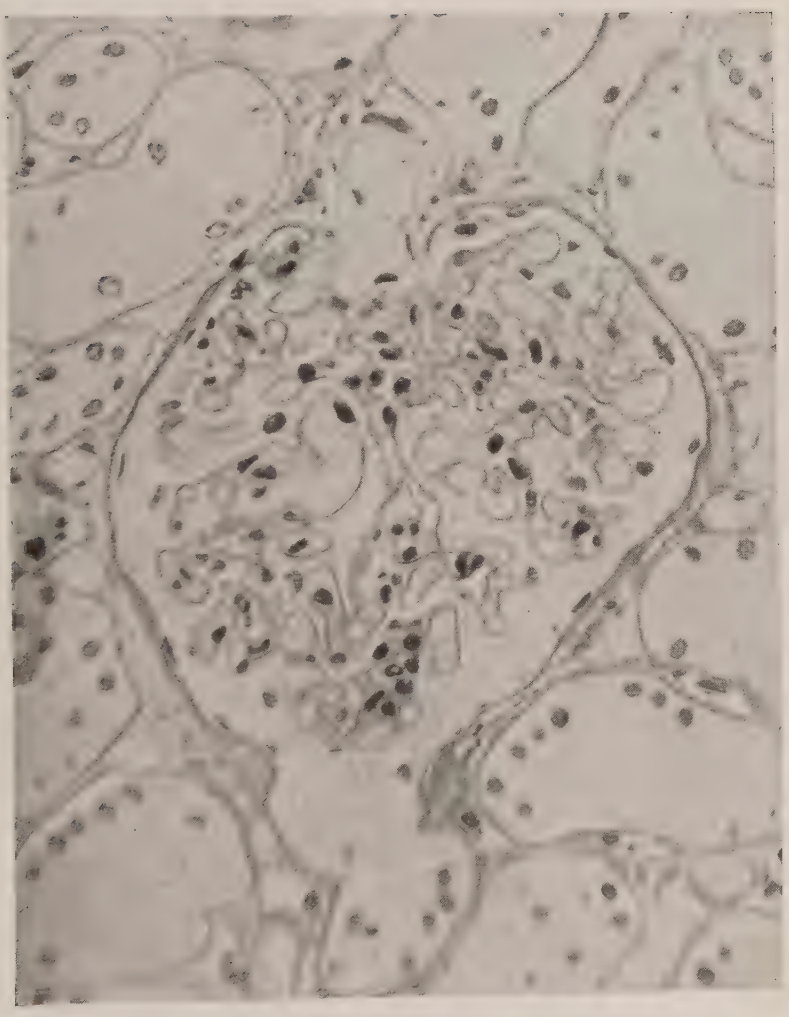
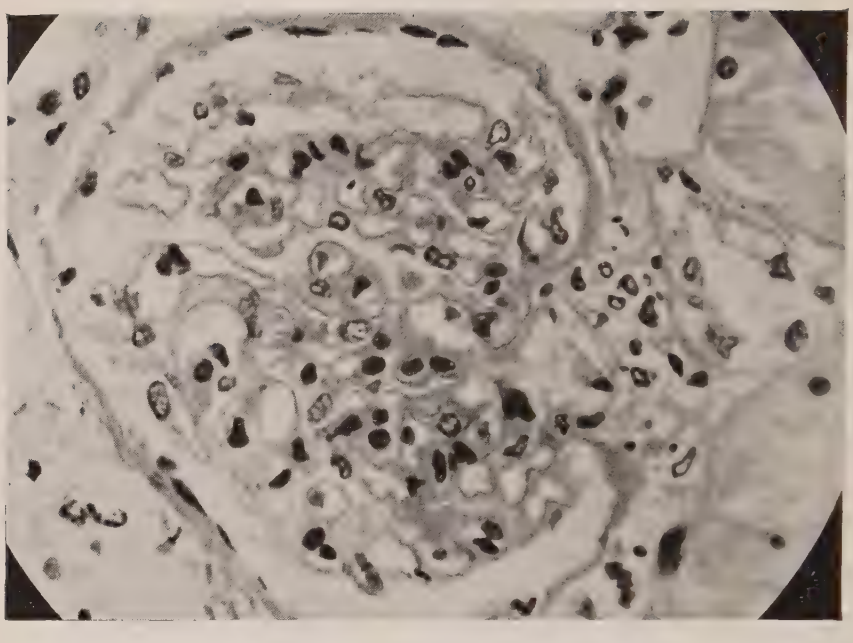


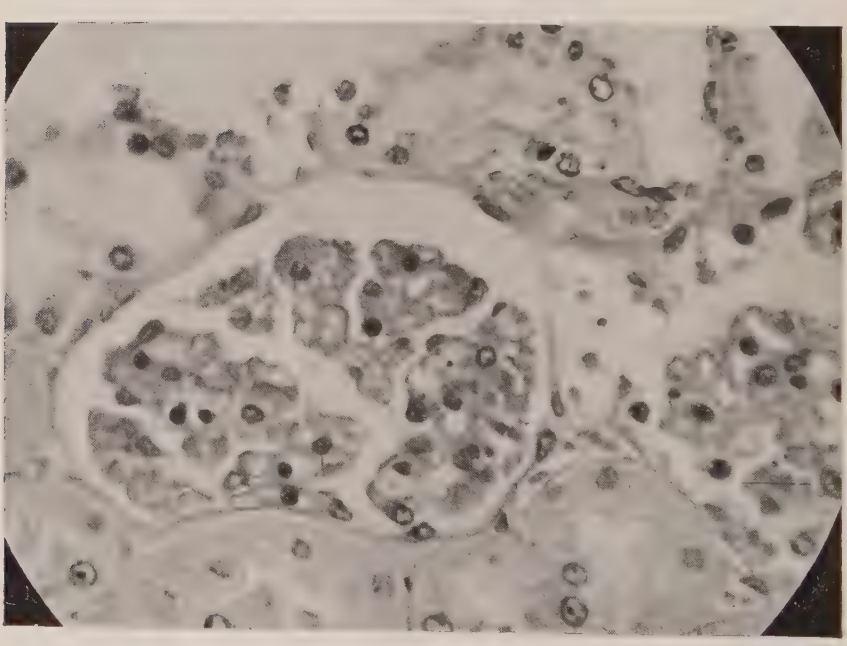
Abb. 1



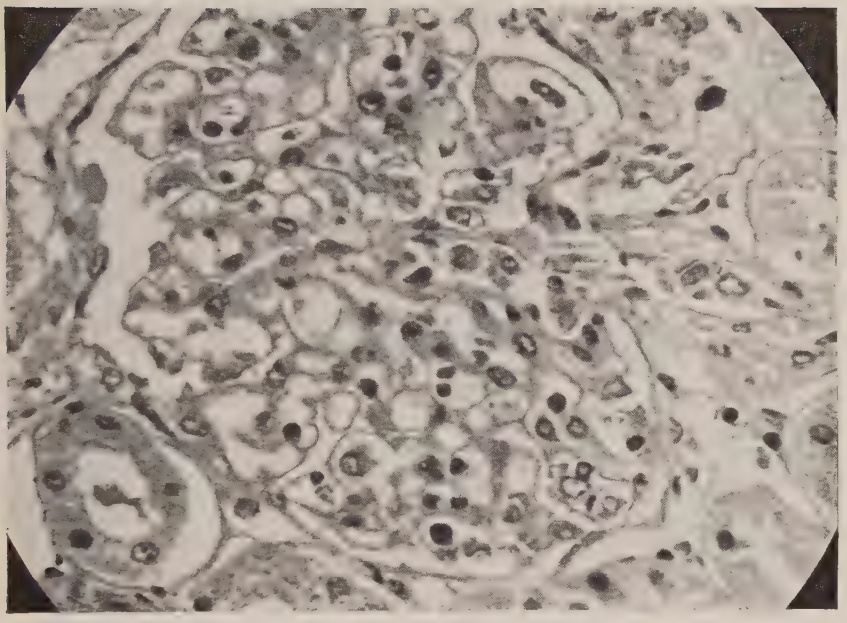
Afb. 2



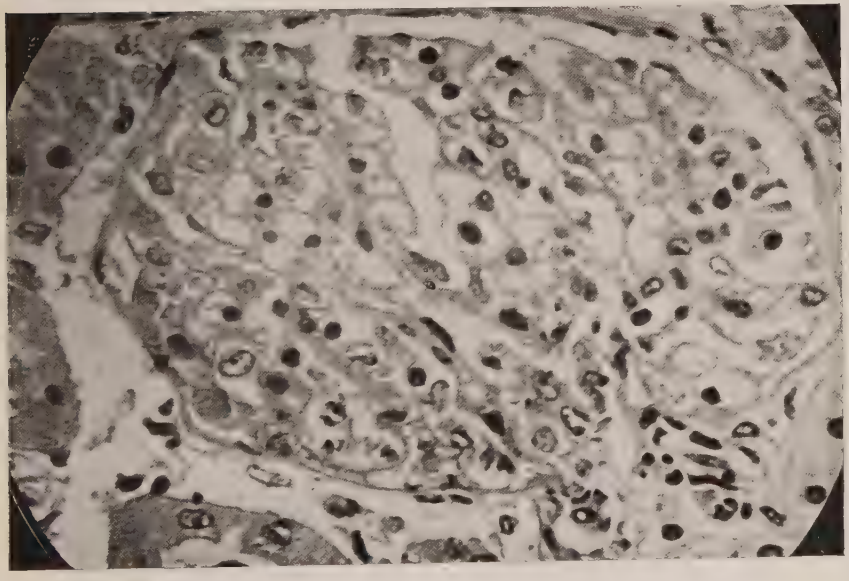
Afb. 3



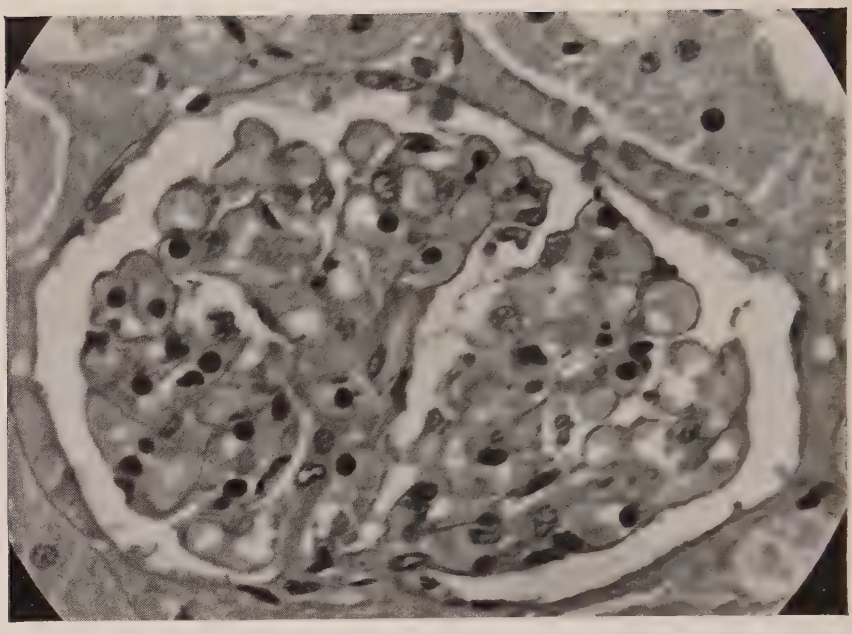
Afb. 4



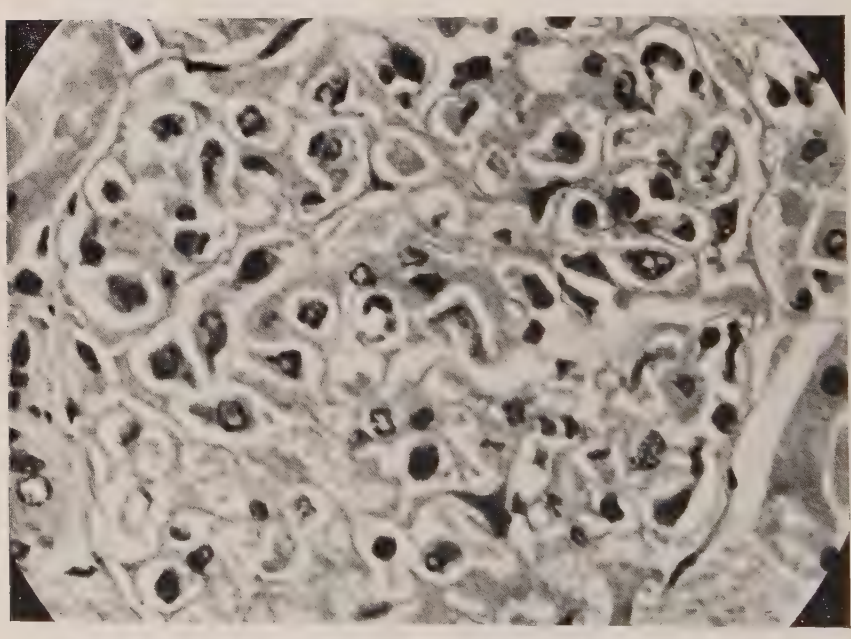
Afb. 5



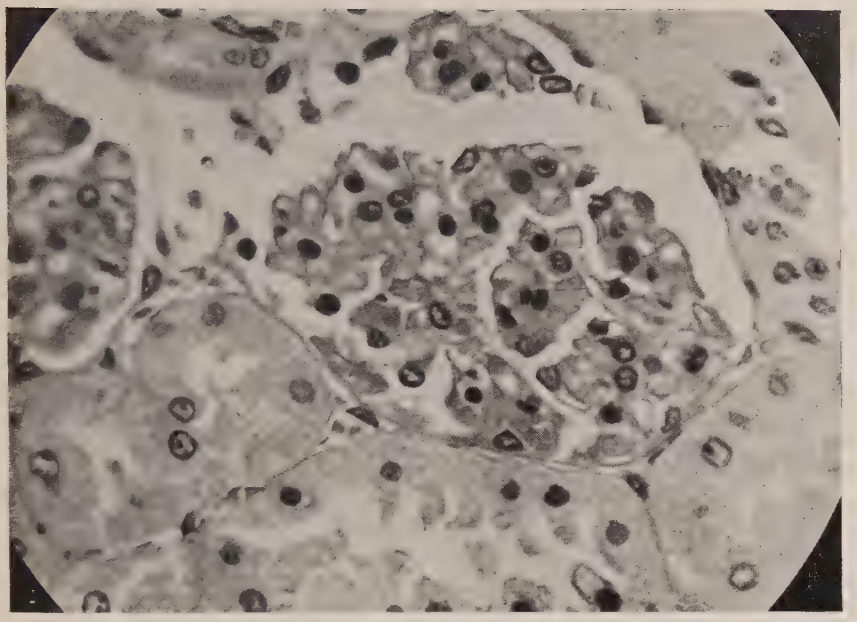
Afb. 6



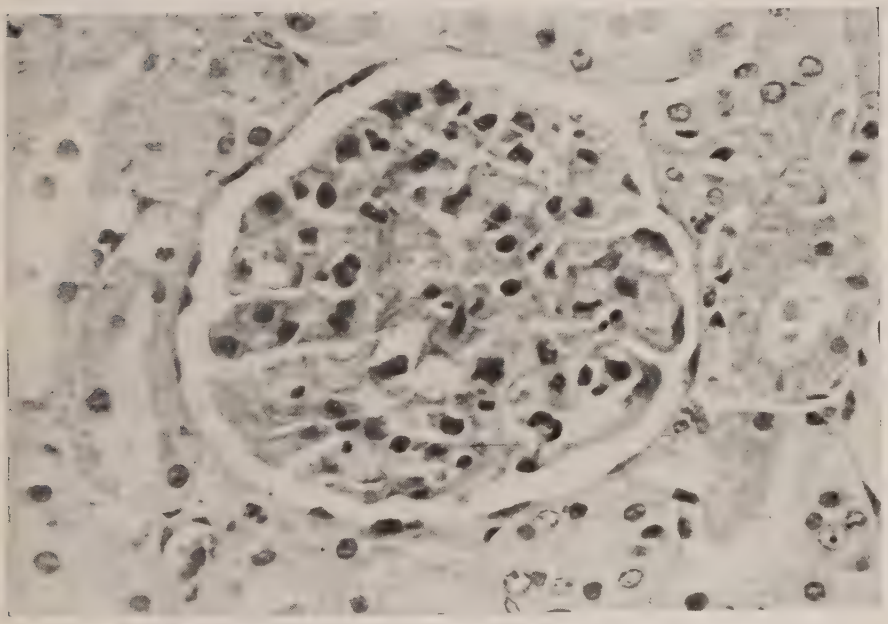
Afb. 7



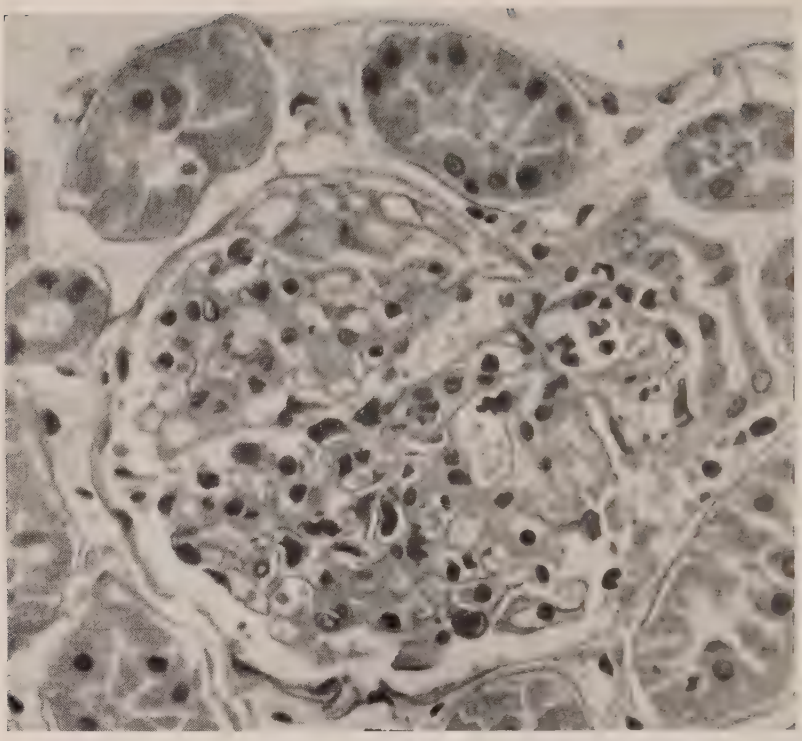
Afb. 8



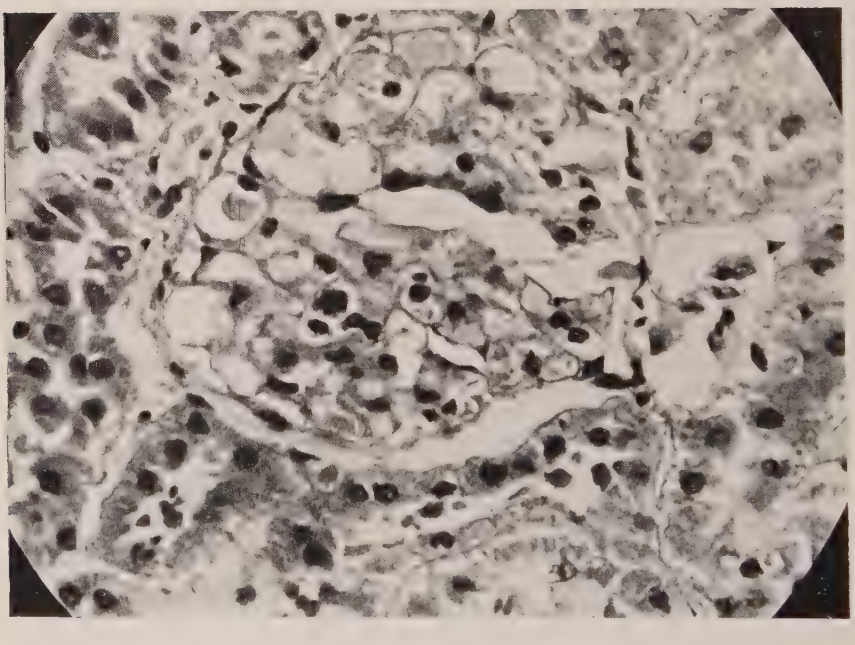
Afb. 9



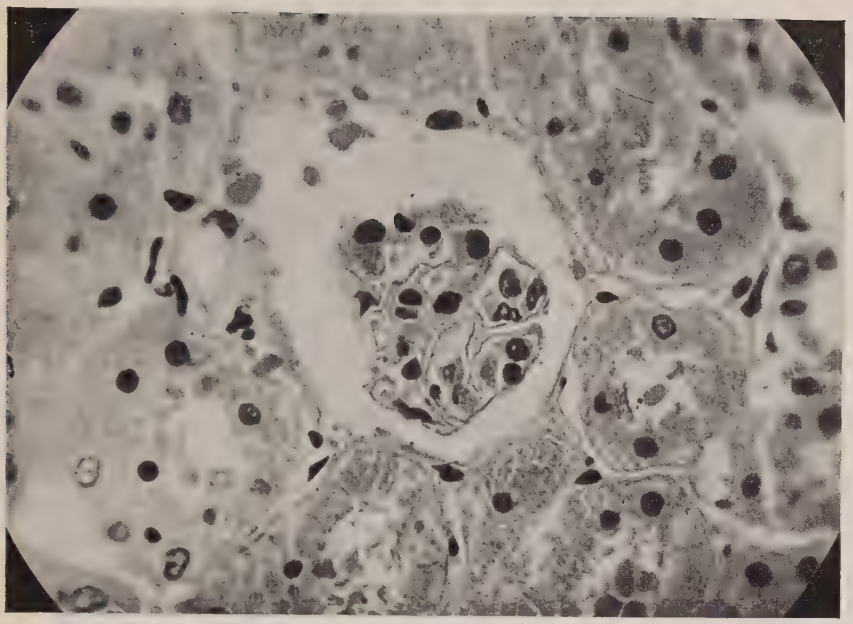
Afb. 10



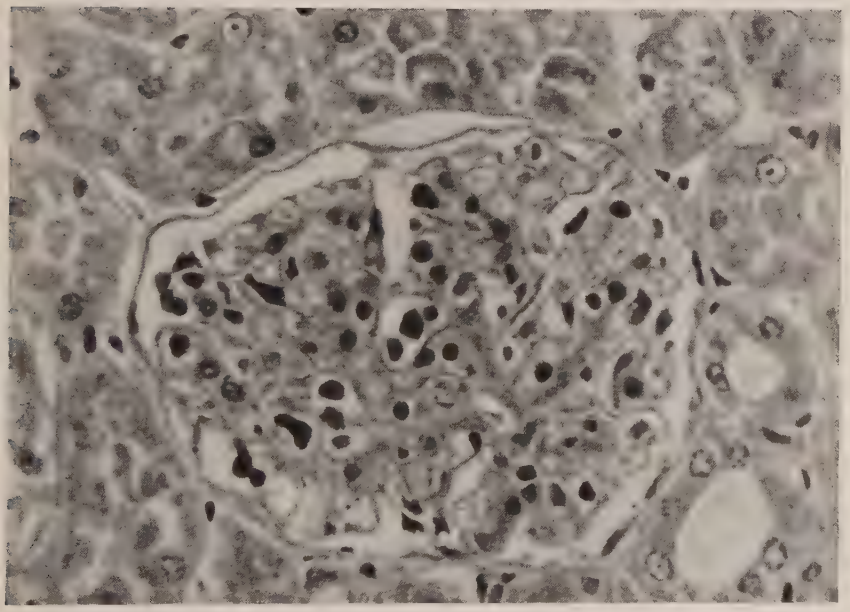
Afb. 11



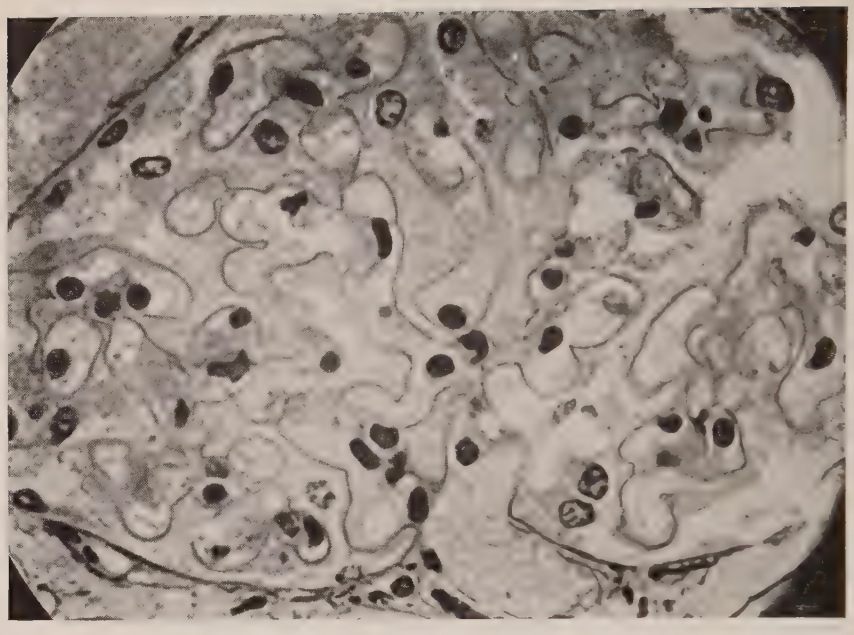
Afb. 12



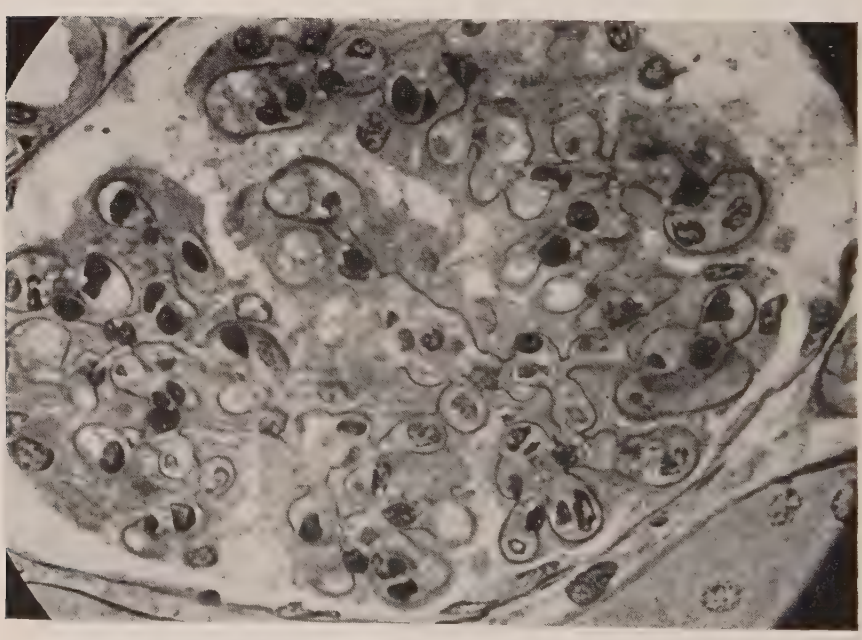
Afb. 13



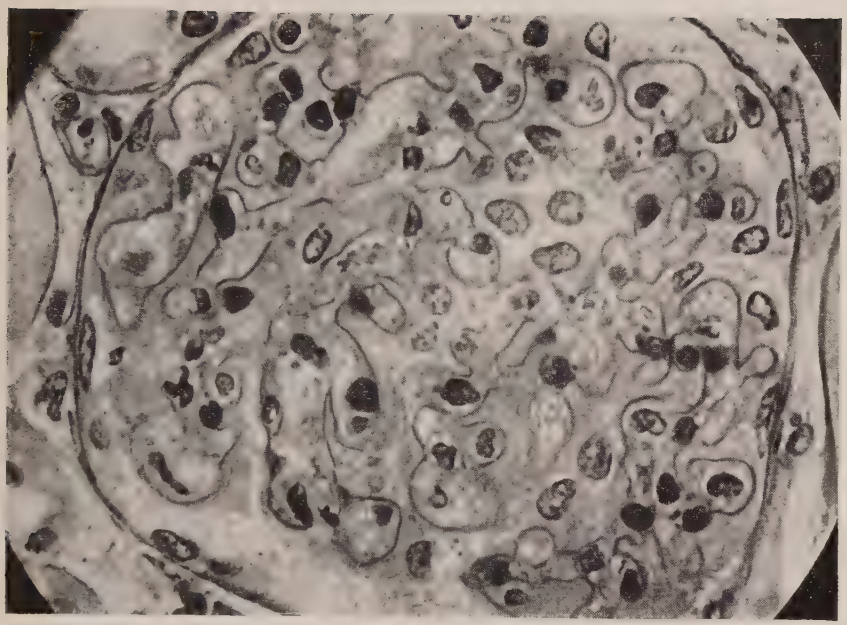
Afb. 14



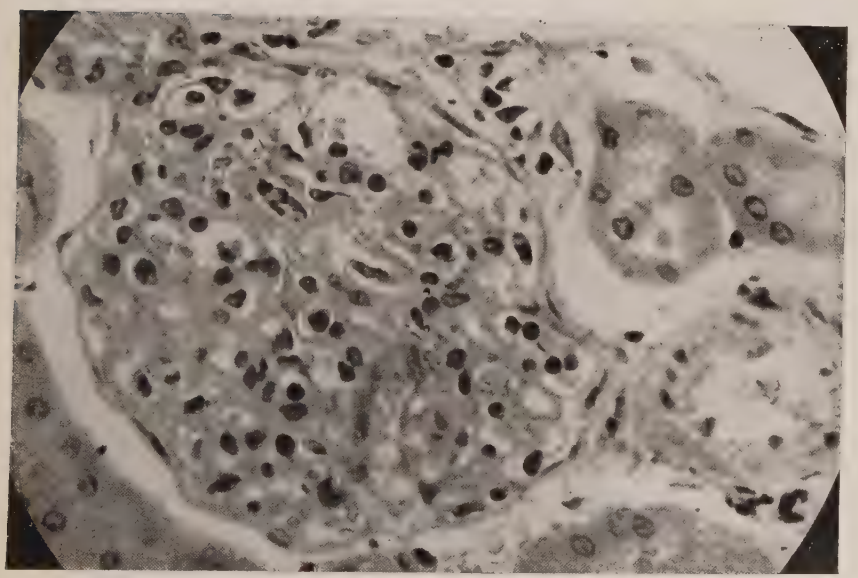
Afb. 15



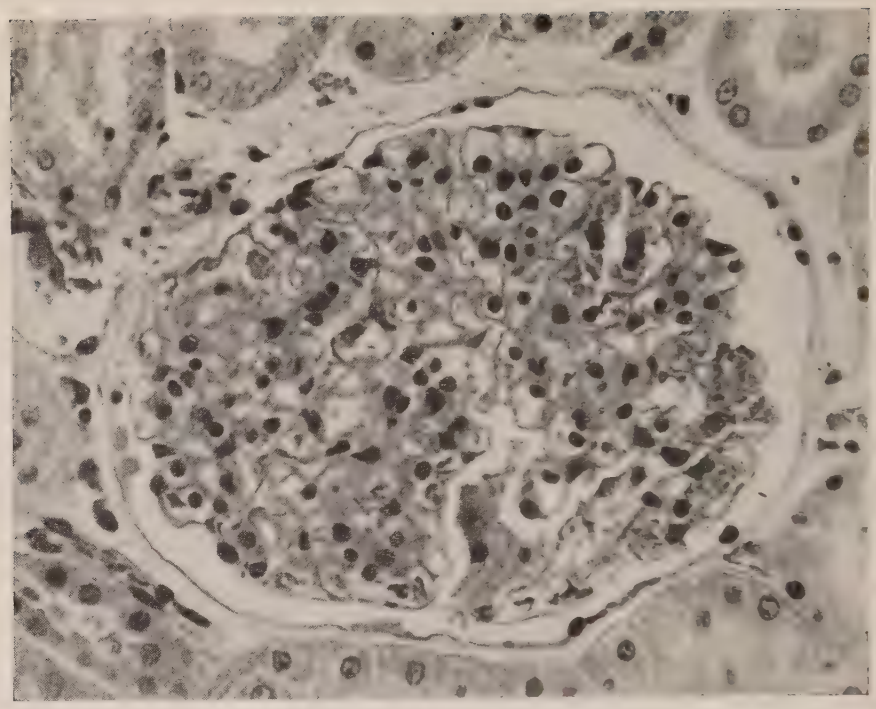
Afb. 16



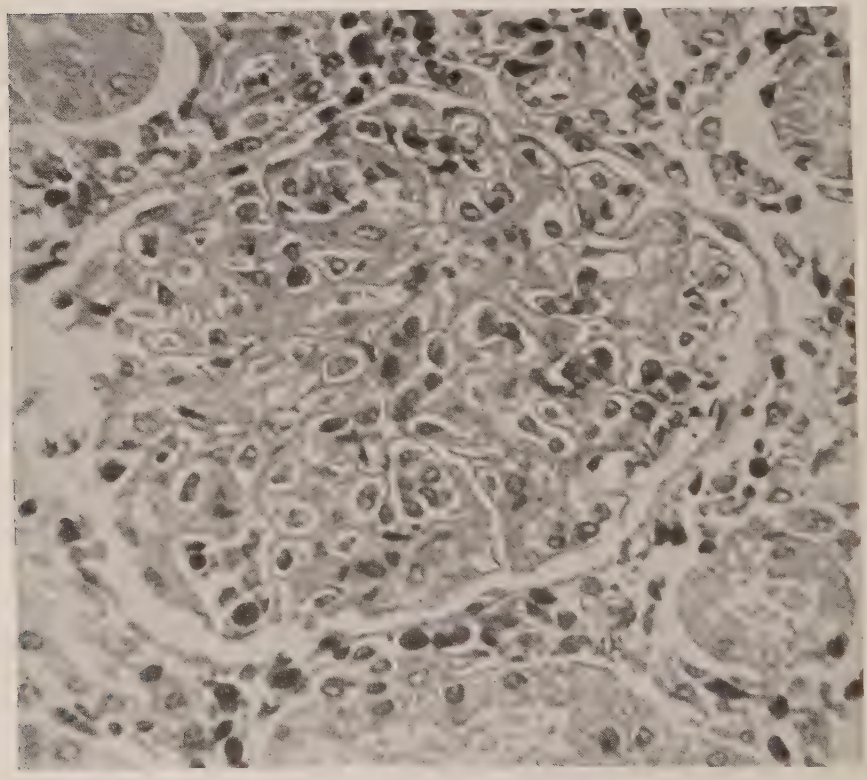
Afb. 17



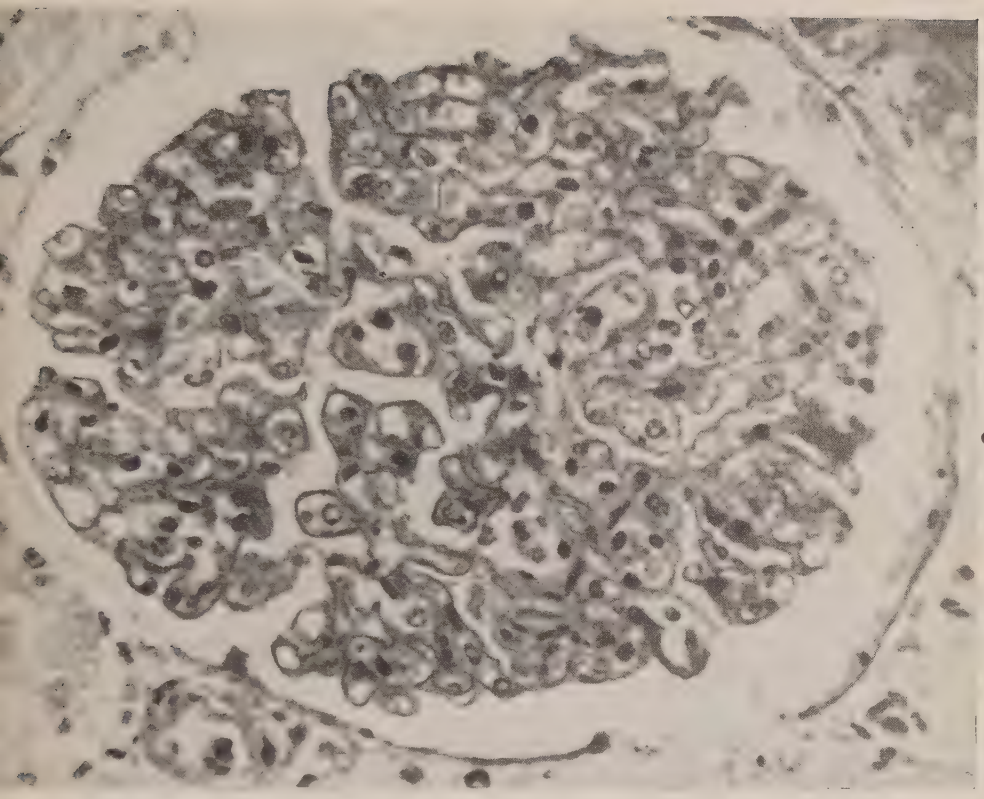
Afb. 18



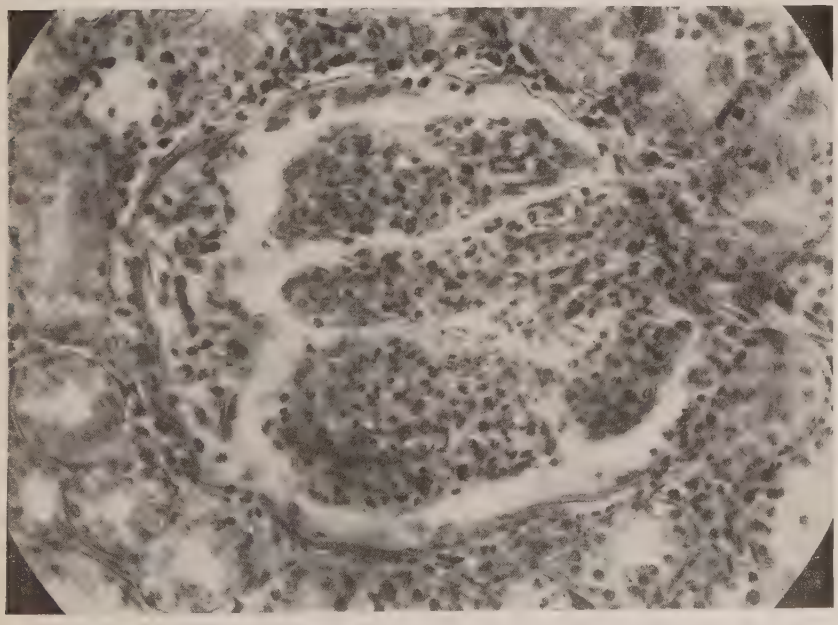
Afb. 19



Afb. 20

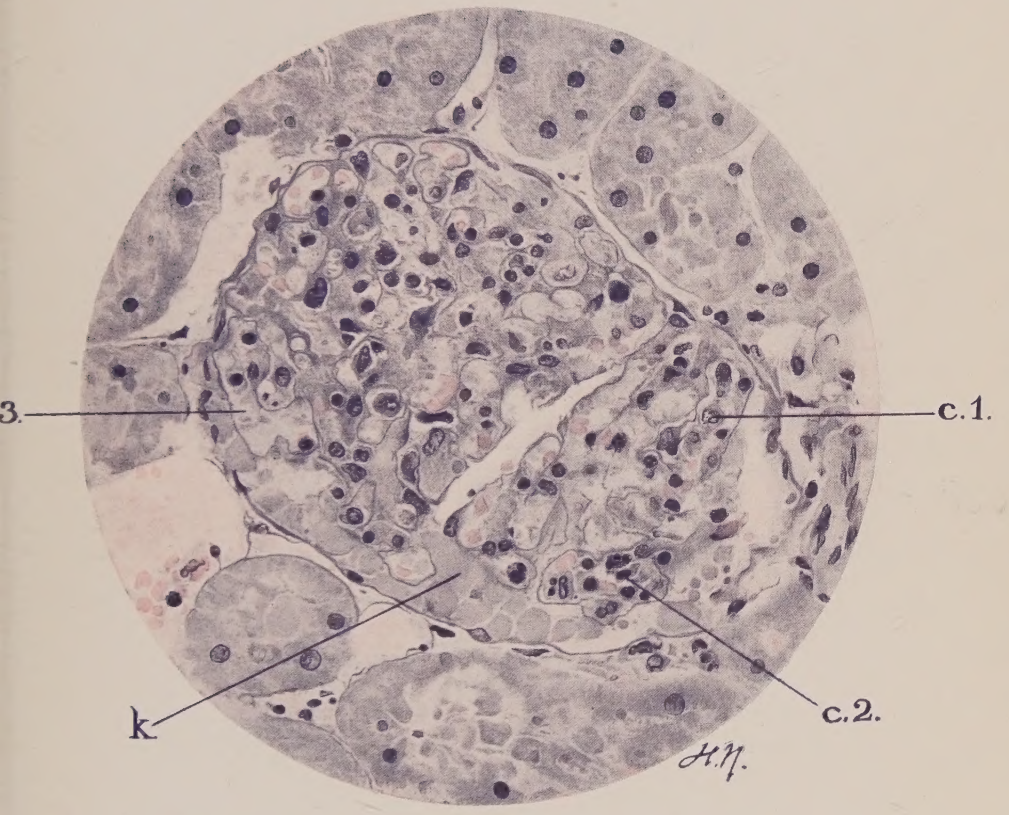


Afb. 21



Afb. 22

Afb. 23



Afb. 24